
UC-NRLF
B 3 718 459





CENTRALBLATT FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHE ANATOMIE
SONDERBAND ZU BAND 33

FESTSCHRIFT

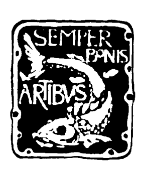
FÜR

M. B. SCHMIDT

HERAUSGEGEBEN VON

W. BERBLINGER UND L. ASCHOFF

MIT 1 BILD UND 79 ABBILDUNGEN IM TEXT



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1923

DRUCK VON GEBRÜDER GOTTHELFT, CASSEL

Herrn Geh. Hofrat

Professor Dr. med. M. B. SCHMIDT

zum

60. GEBURTSTAGE

von Freunden und Schülern
in Dankbarkeit gewidmet

Hochzuverehrender Herr Geh. Hofrat!

Gestatten Sie, daß Ihnen Freunde und Schüler zur Feier Ihres sechzigsten Geburtstages diesen Band als Zeichen aufrichtiger Zuneigung und dankbarer Verehrung widmen.

Als ich vor über Jahresfrist mich an Ihnen näherstehende Kollegen und den Kreis Ihrer Schüler mit der Bitte wandte, durch Beiträge die Herausgabe dieser Festschrift zu ermöglichen, fand mein Gedanke allenthalben günstige Aufnahme.

So sah ich, daß ich mit meiner Absicht auf dem richtigen Wege war.

Die schweren Hemmnisse, welche heute der deutschen Wissenschaft entgegenstehen, die gewaltsame Losreißung deutschen Bodens von unserem Vaterlande, der Umstand, daß viele Ihrer Schüler, in die Praxis übergegangen, zu rein wissenschaftlicher Arbeit nicht mehr die Arbeitsstätte haben, bringen es mit sich, daß unter den Mitarbeitern an diesem Bande ein oder der andere Name fehlt, dessen Sie sich vielleicht heute erinnern werden. Auch diese denken gewiß Ihrer in diesen Tagen.

Von der Wertschätzung Ihrer Person wie Ihrer wissenschaftlichen Arbeit durch Kollegen und Fachgenossen zu sprechen, ziemt nicht mir. Die Beiträge aus diesem Kreise besagen mehr als Worte. Wohl aber mag es mir als Ihrem ältesten, beim Fache gebliebenen Schüler erlaubt sein, im Namen aller Ihrer Schüler Ihnen am heutigen Tage von Herzen zu danken für das, was Sie einem jeden von uns aus der reichen Fülle Ihres Wissens, durch Ihre Persönlichkeit und aus einem gütigen Herzen mit in Beruf und mit ins Leben gegeben haben; uns allen ein bleibendes Vorbild freudigen Forschens, unermüdlicher

Arbeitskraft. Wir wissen Ihnen Dank, daß Sie einem jeden Ihrer Schüler in seiner individuellen Entwicklung stets freie Bahn gelassen haben.

Auch hierin behüteten Sie treu das geistige Erbe Friedrich von Recklinghausens.

Die altehrwürdige Universität Straßburg, die Stadt, Ihnen zur zweiten Heimat geworden, ist deutscher Boden nicht mehr. Verrat und Verleumdung haben bittere Not über unser Land gebracht. So kann diese Festschrift, ein Sonderband des von Ihnen seit 20 Jahren herausgegebenen Centralblattes für Allgemeine Pathologie, nur in schlichtem Gewande erscheinen. Sie soll ein Gelöbnis Ihrer Schüler sein, die Wege getreu weiterzuschreiten, die Sie uns gewiesen haben, unerschütterbar im Glauben an den Sieg der Geistesarbeit.

Jena, den 23. August 1923.

Walther Berblinger.

Lieber Freund!

Unter den engeren Fachgenossen darf ich wohl als einer Deiner ältesten Mitassistenten am Straßburger Institut Dir heute die Glückwünsche Deiner Kollegen und Freunde darbringen. Wir schließen uns Deinen Schülern an, auch im Danken, denn so mancher von uns, und nicht zuletzt ich selbst, haben von Dir gelernt, sind von Dir in das eigene Fach eingeführt oder mit bestem Erfolg fachlich belehrt worden. Du warst, gerade wegen Deiner Unvoreingenommenheit, Deiner Sachlichkeit, Deiner gründlichen Kenntnisse der gegebene Vorsitzende unseres in wissenschaftlichen aber auch sonstigen Diskussionen sich ereifernden Assistentenkreises. Du warst wegen Deines warmen Mitempfindens und Deiner steten Hilfsbereitschaft der geborene Freund und Berater der jüngeren Kollegen. Dabei wußten wir alle, welch ein mannhaftes und vaterländisch gesinntes Herz, dem auch der ehrliche Zorn nicht fremd blieb, hinter der äußerlich zart erscheinenden Hülle schlug. Nun sind mehr als 30 Jahre seit dieser Straßburger Zeit vergangen. Das Schicksal hat Dich an manche Stätte geführt; Du hast überall Deinen Mann gestanden. Du hast in Deiner ruhigen und zielsicheren Art eine reife Frucht nach der anderen von dem Baume unserer Wissenschaft gepflückt. Niemals ließest Du Dich verleiten, nach schnell zu Erhaschendem, darum aber auch Minderwertigem Deine Hand auszustrecken. Es war stets etwas Besonderes, etwas Auserlesenes, was Du uns botest. Und das alles geschah fast in der Stille, mit der Dir eigenen Bescheidenheit, dem Zeichen der Vornehmheit! So verkörperst Du heute an der Schwelle zum siebenten Jahrzehnt

als Vorsitzender der Deutschen pathologischen Gesellschaft die deutsche pathologische Forschung, so wie sie der Fachmann sieht. Mit Stolz darfst Du sagen, daß Du unter Deinen Kollegen nicht einen einzigen persönlichen Gegner, sondern nur Freunde besitzest. So grüße ich Dich im Namen der deutschen Fachkollegen mit dem herzlichen Wunsche, daß die Arbeit Deines Lebens in immer neuen Quellen das von Dir so weit umfaßte Gebiet der pathologischen Anatomie und Physiologie befruchten möge.

Ludwig Aschoff.

Inhaltsverzeichnis.

Lecithin und Hämolyse.

Von K. Spiro, Basel.

(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.)

Wenn ich, obgleich Nichtpathologe, mich dennoch den Gratulanten zugeselle, die in dieser Festschrift unserm lieben und verehrten Martin Benno Schmidt zu seinem sechzigsten Geburtstag ihre Glückwünsche und ihre Anhänglichkeit aussprechen, so darf ich das wohl mit drei Gründen rechtfertigen: mit der Erinnerung an die gemeinsamen und, weil mit wehmütigen Gedanken erfüllt, uns nun darum doppelt wertvollen Dozentenjahre in Straßburg, ferner mit der Tatsache, daß Schmidt, echter Straßburger Tradition folgend, nicht nur Morphologe ist, sondern auch in der pathologischen Chemie als erfolgreicher Forscher fruchtbar gewirkt hat und endlich, weil ich im Namen aller derer, die Franz Hofmeister geliebt und verehrt haben, ihm auch noch einmal öffentlich für die Art danken möchte, in der er unserm heimgegangenen Meister in dessen letzten Jahren mit dem zarten Empfinden seiner vornehmen Gesinnung ein hilfsbereiter und verständnisvoller wissenschaftlicher Gastfreund gewesen ist. Darum soll auch der folgende kleine Beitrag an Hofmeisters unvergeßliche Großtat, die Entdeckung der „lyotropen Reihe“, anknüpfen.

Es mehren sich in der letzten Zeit die Stimmen, welche es ablehnen, in der Gerinnung des Blutes einen typisch fermentativen Vorgang zu sehen, bei dem das Fibrinogen durch ein Enzym unter Mitwirkung des spezifischen Calciumions in Fibrin umgewandelt wird, die vielmehr den ganzen Prozeß als eine kolloid-chemische Erscheinung auffassen, bei der die Salze nur entsprechend den auch sonst gültigen kolloid-chemischen Anschauungen den physikalisch-chemischen Prozeß beschleunigen bzw. hemmen. Von diesem Gesichtspunkt aus hat Herr stud. med. A. Hafner aus Zürich im hiesigen Institut Versuche angestellt, inwieweit die bei der Blutgerinnung hemmend wirkenden Anionen (Oxalat, Citrat, Sulfat) nicht nur durch Kationen (Calcium usw.), sondern auch durch Anionen neutralisiert werden können, d. h. ob und inwieweit ein Antagonismus gleichgeladener Ionen erkennbar ist, eine Frage, die nicht nur für das Gerinnungsproblem, sondern auch, wie weiter unten besprochen werden soll, für die Antagonismenfrage selbst von Belang ist.

Bei diesen Versuchen, über die gesondert berichtet werden wird, hat sich nebenher ein Befund ergeben, auf den ich hier genauer eingehen will. Er zeigte, daß die Entscheidung der Frage am Gesamtblut durch folgende Umstände kompliziert wird. Bekanntlich haben die Lipoide einen erheblichen Einfluß auf die Blutgerinnung (Stuber, Bordet,

Z u n z), namentlich soll das Cytozym nach Z u n z [1]) phosphatidhaltig sein. Es war also zunächst zu prüfen, ob nicht die auf ihre Gerinnungswirkung zu prüfenden Anionen auch einen Einfluß auf die Phosphatide des Blutes haben. Untersuchungen über die Wirkung der Salze auf Lecithin sind schon von W. K o c h [2]), O. P o r g e s und E. N e u b a u e r [3]), O. L o e w e [4]) und S. K a k i u c h i [5]) angestellt worden, die die typischen H o f m e i s t e r schen Reihen hierbei feststellen konnten.

Wir wurden hieran erinnert, als wir sahen, daß die Citratblutproben, die gleichzeitig mit Rhodankalium versetzt waren, alle h ä m o l y s i e r t wurden. Weitere Versuche ergaben dann, daß das Citrat natürlich weggelassen werden kann, daß die Rhodanide auch auf Blutkörperchensuspension in isotonischer Kochsalzlösung hämolysierend wirken, und daß es sich dabei um eine gemeinsame Eigenschaft der Endglieder der H o f m e i s t e r schen Reihe handelt, indem auch Cyanide in hoher Konzentration hämolysierend wirken, ebenso auch Jodide, letztere allerdings in abgeschwächtem Maße. Ich habe dann die M i n i m a l k o n z e n t r a t i o n an Rhodanid, bei der noch Hämolyse vor sich geht, bei 18 und bei 38 ⁰ bestimmt, wobei sich zeigte, daß, wie aus folgendem Protokoll ersichtlich ist, Temperaturerhöhung begünstigend wirkt.

KCNS 5-mol. +	Wasser +	1 Tropfen Blut bei 18⁰	bei 38⁰
0,2	0,8	keine Hämolyse	Hämolyse nach 75 Min.
0,4	0,6	Hämolyse nach 25 Min.	„ „ 15 „
0,6	0,4	„ „ 5 „	„ „ 3 „
0,8	0,2	„ „ 2 „	„ „ 1 „
1,0	0,0	„ sofort	„ sofort

NaCNS 5-mol. +	Wasser +	1 Tropfen Blut bei 18⁰	bei 38⁰
0,2	0,8	keine Hämolyse	Hämolyse nach 52 Min.
0,4	0,6	Hämolyse nach 17 Min.	„ „ 5 „
0,6	0,4	„ „ 3 „	„ „ 2 „
0,8	0,2	„ „ 2 „	„ „ 1 „
1,0	0,0	„ sofort	„ sofort

Hat man die Blutkörperchen mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, so tritt die Hämolyse schneller ein, was mit den bekannten Erfahrungen von B r i n k m a n und v a n D a m [6]) übereinstimmt, daß den Erythrozyten dabei etwas Lecithin entzogen und in Lösung gebracht wird.

Den Einfluß der W a s s e r s t o f f i o n e n k o n z e n t r a t i o n auf die Hämolyse bei Gegenwart von 5/3 mol. NaCNS zeigt folgendes Protokoll:

p_H	3,5	4,3	5,5	6,0	6,4	6,8	7,1	7,6	8,1	8,8	9,8	10,8
Hämolyse nach Minuten	3	3	4	8	9	13	13	14	13	$9^1/_2$	9	8

Weitere Versuche zeigten, daß auch bei Gegenwart von Natriumphosphatpuffern die Hämolyse in genau derselben Weise vor sich geht, wobei allerdings die Gegenwart von Phosphat eine geringe Hemmung der Hämolyse bewirkt.

---

1) Arch. intern. d. physiol. 18, 116.
2) H. 37, 181.
3) Bio. Z. 7, 152.
4) Bio. Z. 42, 1912, 207.
5) Journ. of Biochem. 1, 165.
6) Bio. Z. 108, 1920, 35.

Natr. Phosph. $P_H = 7,16$	NaCNS mol.	NaFL mol.	+ 2 Tropfen Blut	24 Std. im Brutschrank
4,0	0,0	—		keine Hämolyse
3,6	0,4	—		„ „
3,2	0,8	—		„ „
2,8	1,2	—		beginnende Hämolyse
2,0	2,0	—		vollständige Hämolyse
3,2	0,4	0,4		keine Hämolyse
2.4	0,8	0,8		„ „
1,6	1,2	1,2		beginnende Hämolyse
0,8	1,6	1,6		fast vollständige Hämolyse
0,0	2,0	2,0		vollständige Hämolyse

Ich bin auf diesen Punkt noch etwas weiter eingegangen wegen der Frage des Antagonismus. Bei der geringen Konzentration, die man mit dem schwer löslichen Natriumfluorid (s. o.) in wässriger Lösung nur erzielen kann, war eine deutliche Hemmung nicht zu erkennen, wohl aber zeigte sie sich bei Gegenwart von Phosphat und auch bei Gegenwart von Sulfat.

Der Vorgang, der zur Hämolyse führt, ist, worauf schon hingedeutet wurde, in diesem Fall nicht schwer zu deuten. Seit den Untersuchungen von O. Porges und E. Neubauer wissen wir, daß die Löslichkeit und Quellbarkeit bzw. die Fällbarkeit des Lecithins von Salzen ganz im Sinne der Hofmeisterschen Reihe starkt beeinflußt wird. Andererseits ist ja die Oberfläche der Erythrozyten bzw. die „ganz feine Membran ohne Verstärkungsreifen", deren Vorhandensein durch das mikrurgische Verfahren erwiesen zu sein scheint, sicher lecithinhaltig. Auch Höber[7]) fand als erster bei der Hämolyse durch hypotonische Salzlösung die Gültigkeit der Hofmeisterschen Reihe und bezog sie auf die Blutkörperchenlipoide. Meine Versuche unterscheiden sich prinzipiell von denen Höbers durch Anwendung hypertonischer Konzentrationen, also Änderung des osmotischen Faktors. Um so mehr ist die Annahme berechtigt, daß die Hämolyse in diesem Falle einfach auf einer Aufquellung bzw. einer Auflösung der Körperchenoberflächenkolloide beruht[8]), wodurch sich demnach diese Salzhämolyse von den bisher bekannten gleichen osmotischen Erscheinungen, sowohl den längst bekannten durch Ammoniumchlorid usw., wie den neuerdings durch Jodlbauer und Haffner[9]) studierten, im Prinzip unterscheidet. Eine antagonistische Wirkung des Cholesterins war nicht sehr deutlich zu erkennen, wohl aber eine geringe des Serums, das ja Salz bindet.

Die Tatsache, daß das Lecithin der roten Blutkörperchen durch Rhodanide zur Lösung gebracht wird, gibt wohl auch Aufschluß über den merkwürdigen Einfluß, den das Rhodanion auf eine in der letzten Zeit viel studierte und in der Tat theoretisch und praktisch wichtige Erscheinung ausübt, nämlich auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Radsma[10]) und namentlich J. Runn-

---

7) B. Z. 14, 1908, 209.

8) Zur Theorie des Vorgangs bei der auf ähnlichen Vorgängen beruhenden $CHCl_3$ — bzw. Alkoholhämolyse vergl. G. Apitz und M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 86, 1920, 231.

9) Pflügers Archiv 179, 121, 134, 140; 189, 243; 196, 15.

10) Bio. Z. 89.

ström[11]) haben das eingehend studiert, und ich kann die Beobachtungen Runnströms nur bestätigen. Immer wieder zeigte sich eine sehr starke Stabilisierung der roten Blutkörperchen durch Rhodan, z. B. betrug die rote blutkörperchenfreie Schicht, die von NaCl = 100 gesetzt für NaBr 95, für $NaNO_3$ 65, NaJ 55, NaCNS 25.

Nach den gegenwärtig wohl allgemein gültigen Anschauungen über den Lösungsvorgang durch Salze, wonach wir anzunehmen haben, daß dem eigentlichen Prozeß zwischen Lösungsmittel und zu lösendem Stoff selbst eine Aneinanderlagerung bzw. eine Betätigung von Restvalenzen der einen Lösungskomplex bildenden Stoffe vorangeht, ist es ohne weiteres verständlich, daß in dieser Weise durch die Aufladung des Rhodans an den Lecithinkomplex die Aneinanderlagerung der roten Blutkörperchen gehemmt wird. Die Hämolyse stellt somit gewissermaßen den höchsten Grad der Sedimentierungshemmung dar.

Da eine Reihe von Tatsachen, nämlich solche, die man bei der Blutgerinnung hat feststellen können, dafür spricht, daß das Lecithin im Blute bzw. in den Blutkörperchen mit den vorhandenen Calciumsalzen einen derartigen Lösungskomplex bildet, habe ich auch den Einfluß von Rhodan auf einen solchen untersucht. Wie das folgende Protokoll zeigt, ist Rhodan imstande, etwas den Niederschlag von Calciumphosphat in Lösung zu halten, noch deutlicher aber ist die Aufhellung in dem Gemenge von Rhodankalium plus Lecithin-Calciumphosphat.

$CaCl_2$ m/15	Phosphatgemenge $P_H = 7,1$	Lecithin 1%	KCNS fest	Wasser	
0,5	0,5	—	—	1,0	weißer Niederschlag
0,5	0,5	1,0	—	—	Niederschlag feiner verteilt, später grobflockig
0,5	0,5	—	+	1,0	zuerst fast klar, dann krist. Niederschlag
0,5	0,5	1,0	+	—	starke Aufhellung

Alle vier Proben zeigen gegen Neutralrot keinen wesentlichen Farbenunterschied.

Sehr viel kenntlicher als die hemmende Wirkung der Anionen (s. oben) war die der Kationen, und das veranlaßt mich zu einigen allgemeinen Bemerkungen: Die Frage des Antagonismus der Ionen in bezug auf die Löslichkeit von Kolloiden ist gerade in allerjüngster Zeit beim Lecithin noch einmal aufgerollt worden, nachdem gerade hier M. Neuschloß einen sehr interessanten Antagonismus der Kationen für die Hämolyse durch hypotonische Salzlösungen gefunden hatte.[12]) S. Kakiuchi[13]) vertritt die Auffassung, daß es nur zwischen Kationen und Anionen einen Antagonismus gebe, aber nicht zwischen Anionen untereinander, die Annahme eines Antagonismus zwischen Ionen gleicher Ladung könnte sogar für zukünftige Untersuchungen auch störend sein.[14]) Er schließt dies aus folgender Versuchsreihe mit Lecithin:

---

11) Bio. Z. 132, 1921, 1.
12) Pflügers Arch. 181, 1920, 40.
13) l. c.
14) „The hypothesis of antagonism between the similary charged ions may not only be fruitful, but also it will be iniurious asregards future researches."

	ccm n/10 HCl								
	1.2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4
Lecithin + Wasser	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ + m/8 KCl	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ + „ + m/256 $CaCl_2$	+	+	+	—	—	—	—	—	—
„ + „ + m 128 „	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ + „ + m 64 „	+	+	+	+	+	+	—	—	—
„ + „ + m 32 „	+	+	+	+	+	+	+	+	—

Setzt man diese Reihe mit steigender KCl-Konzentration bei gleichbleibendem Calciumchloridgehalt fort, so erhält man aber:

	ccm n/10 HCl					
	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6
Lecithin + Wasser	+	+	+	—	—	—
„ + m/256 $CaCl_2$	+	+	+	+	+	—
„ + „ + m/32 KCl	+	+	+	+	—	—
„ + „ + m/16 KCl	+	+	+	—		
„ + „ + m/8 KCl	+	±	—			

Auf den Namen Antagonismus, der gewiß weder schön noch eindeutig ist [15]), sich aber doch nun einmal eingebürgert hat, kommt es sicher nicht an, aber er ist doch prägnant genug, um wie unzählige andere Tatsachen auch die oben angegebene miteinzufassen, daß die Lecithinsäurefällung gehemmt wird durch Kaliumsalze, gefördert wird durch Calciumsalze, und daß wir, wie die obigen Versuche zeigen, die Kaliumhemmung durch Calciumzusatz, die Calciumförderung durch Kaliumzusatz aufheben können. Ebenso wirken von den Anionen z. B. Sulfat stark fällend, Rhodan, wie wir sahen, lösend.

Freilich tritt bei dem Zusatz verschieden wirkender Ionen nicht immer sozusagen das arithmetische Mittel der Wirkung ein. In den obigen Versuchen mit Lecithin, Säure und $KCl + CaCl_2$ ist es annähernd der Fall. Für die Löslichkeit des Lecithins in Salzlösung sind in diesem Falle die Anionen ausschlaggebend, — das lösend wirkende Chlorion findet nun im Kaliumion einen schwachen, im Calciumion aber einen stärkeren Antagonisten — das Wesen des verschiedenen Effektes von Kalium und Calcium beruht (ähnlich wie ich das schon ganz allgemein in der Hofmeister-Festschrift [16]) ausgeführt habe, und in diesem Sinne stimme ich auch mit S. Kakiuchi vollkommen überein) nicht auf einer qualitativ verschiedenen oder entgegengesetzten Wirkungsart der beiden Ionen, sie wirken beide in gleicher Art, sie unterscheiden sich nur quantitativ, d. h. in dem verschiedenen Grade ihrer Einwirkung auf das entgegengesetzt geladene Ion. Bei Zufügung von Kaliumchlorid ein stark wirkendes Anion mit einem entgegengesetzt wirkenden, aber schwachen Kation, bei Calciumchlorid dasselbe stark wirkende Anion, aber mit einem sehr stark hemmenden Kation. Ich füge eben immer ein Salz, d. h. immer beide entgegengesetzt geladene Ionen zu. Gerade um diese Auffassung für den allgemeinen „Gegensatz" der Kalium- und Calciumwirkung im Organismus zu präzisieren, habe ich die Bezeichnung „Pseudoantagonismus" vorgeschlagen.

Nicht häufig liegen die Verhältnisse relativ so einfach wie in dem obigen Beispiel. Die Erscheinungen des Lebens und seines Substrates

[15]) Schweiz. med. Woch. 1921, S. 580.
[16]) Bio. Z. 127, 1922, 302.



speziell des Kolloidzustandes sind von einer immer wieder überraschenden Mannigfaltigkeit, die sich schwer in Regeln fassen läßt; nicht nur daß die Hofmeistersche Reihe lang und die Endglieder auf beiden Seiten namentlich bei den Anionen sehr verschieden sind, sondern auch für dasselbe Salz demselben Kolloid gegenüber sahen wir, daß sich die Wirkung je nach der Konzentration ändern oder sogar umkehren kann. H. Freundlich hat vor einiger Zeit in seinem schönen Buch [17]) einen Fall von unzweifelhaftem Antagonismus gleichgeladener Ionen mitgeteilt, in dem die fällende Wirkung, der sogenannte Koagulationswert, von Magnesiumchlorid auf ein Schwefelsol durch vorherigen Zusatz des ebenfalls fällenden Lithiumchlorids herabgesetzt wird, so daß es also bei Gegenwart von (zur Fällung nicht ausreichenden Dosen) Lithiumchlorid einer größeren, nicht, wie zu erwarten, einer kleineren Menge Magnesiumchlorid bedarf als ohne sie.

Prinzipiell das gleiche, was H. Freundlich für das Schwefelsol gefunden hat, zeigt auch, wenn auch nicht in dem starken Ausmaß, das Lecithinsol. Ich gebe aus einer anderenorts erscheinenden Arbeit meines Assistenten Dr. H. Müller die folgenden Protokolle:

Schwefelsol.

Zusatz		10 m LiCl	10 m KCl	10 m KCNS	0,1 m $MgCl_2$
0		0,56	0.084	0,07	0,17
22½% [18])	LiCl	—	0,048 (57%)	0,042 (60%)	0.84 (492%)
45%	LiCl	—	0,040 (47%)	0,032 (46%)	0,84 (492%)
22½%	KCl	0,32 (57%)	—	0,07 (100%)	0,17 (100%)
45%	KCl	0,24 (43%)	—	0,058 (83%)	0,17 (100%)
22½%	KCNS	0,42 (75%)	0,048 (57%)	—	0,17 (100%)
45%	KCNS	0,32 (57%)	0,040 (47%)	—	0,14 (82%)
22½%	$MgCl_2$	0,42 (75%)	0.07 (83%)	0,07 (100%)	—
45%	$MgCl_2$	0,42 (75%)	0,07 (83%)	0,07 (100%)	—

Man erkennt entsprechend der lyotropen Reihe alle Übergänge von Synergismus, Addition und Antagonismus.

Lecithinsol (1%).

Erstzusatz: $MgCl_2$ in wechselnder Prozentmenge des Koagulationswertes (K.W.), dann 10 mol LiCl. Gesamtflüssigkeitsmenge 10 cc.

Erstzusatz von $MgCl_2$ = K.W.	10 mol LiCl cc	Fällung nach 2′	7′	12′	42′	
0	2	—	—	+	+++	nach Stunden
	3	—	—	—	++	in allen Proben
	4	—	—	—	—	Fällung
	5	—	—	—	—	
5%	2	—	+	+	+++	
	3	—	—	+	++	
	4	—	—	—	—	
	5	—	—	—	—	
10%	2	+	++	++	+++	
	3	·	—	+	+++	
	4	—	—	—	+	
	5	—	—	—	—	

[17]) Kapillarchemie, 2. Aufl. 1922, S. 632 ff., S. 852 ff. Daselbst tiefgehende Erörterungen. Vgl. auch R. Bendet, Koll. Zeitschr. 14, 1914, 255.

[18]) Die Prozentzahlen hier und im Folgenden geben das Verhältnis zum Koagulationswert an, z. B. „22½ Prozent" bedeutet Zusatz von 22½ Prozent der ursprünglichen zur Fällung nötigen Salzmenge.

Erstzusatz von $MgCl_2$ = K.W.	10 mol LiCl	Fällung nach 2′	7′	12′	42′
15%	2	++	+++	+++	+++
	3	—	—	++	+++
	4	—	—	—	+
	5	—	—	—	—
20%	2	++	+++	+++	+++
	3	++	++	+++	+++
	4	++	++	+++	+++
	5	+	++	++	+++
40%	2	++	++	+++	+++
	3	+	++	++	+++
	4	—	+	++	++
	5	—	—	—	—
60%	2	+	++	+++	+++
	3	—	—	+	++
	4	—	—	—	+
	5	—	—	—	—
80%	2	—	+	++	+++
	3	—	—	+	++
	4	—	—	—	—
	5	—	—	—	—

Erstzusatz LiCl mol/10 in wechselnder Menge dann $MgCl_2$

$MgCl_2$	ohne Li	Li-Sol 20%	40%	60%	80%
0,4	—	—	—	—	—
0,48	—	—	—	—	—
0,58	+	+	+	++	++
0,70	++	+++	+++	+++	+++

Wie man sieht, hat der Erstzusatz von Lithiumchlorid auf die fällende Wirkung des Magnesiumchlorids auf Lecithin gar keinen Einfluß, höchstens ist insofern ein gewisser Synergismus zu erkennen, daß, wenn die Fällung eintritt, sie bei hohem Gehalt von LiCl etwas stärker ist. LiCl in hohen Dosen wirkt auf Lecithin lösend, und diese lösende Wirkung wird, wie das obige Protokoll zeigt, durch hohen vorherigen Zusatz von $MgCl_2$ bei gewissen Konzentrationen gehemmt, bei einem größeren Zusatz von $MgCl_2$ aber tritt sie wieder ein.

Man geht wohl nicht fehl, wenn man in diesen Erscheinungen teilweise echten Verdrängungsantagonismus sieht: die hohen Lithiumchloridkonzentrationen hemmen die sonst erfolgende Anlagerung des $MgCl_2$, von dem also bis zur Erzielung der Fällung, z. B. beim Schwefelsol, sehr viel größere Konzentrationen nötig sind, doch werden wahrscheinlich auch noch andere Faktoren beteiligt sind, z. B. die peptisierende Wirkung geringer Salzkonzentrationen, der Einfluß auf die Hydratation, Entladungsvorgänge usw., weniger wahrscheinlich erscheint wegen der enormen Differenz der Konzentrationen die Bildung von Molekularkomplexen in dem Salzgemisch. Wir sehen in den Versuchen je nachdem Synergismus, Antagonismus oder Indifferenz der Ionen.

Für die Physiologie und Pathologie der Salzwirkung ergibt sich aber daraus folgendes: da wir immer zwei entgegengesetzt geladene Ionen mit jedem Salz zufügen, und da eventuell jedes Ion je nach der Konzentration schon für sich sowohl peptisierend als auch koagulierend wirken kann, und da ferner, wie die obigen Tatsachen zeigen, die Wirkung jedes Salz-

zusatzes quantitativ von den schon vorhandenen Ionen abhängig ist, so resultiert daraus jene staunenswerte Fülle von Möglichkeiten, die die Kolloidchemie ebenso kompliziert als reizvoll, in jedem Falle für den Biologen sehr lehrreich macht.

„Am farb'gen Abglanz haben wir das Leben!"

Nachdruck verboten.

Ueber das Blutcholesterin.

Von **Prof. Ernst Leupold.**
(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Geh. Hofrat Prof. M. B. Schmidt.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften bei der Universität Würzburg.)

Das Problem des Cholesterinstoffwechsels ist, so viele Arbeiten auch darüber erschienen sind, von seiner Lösung noch weit entfernt. So lange wir noch nicht die Physiologie des Cholesterinstoffwechsels kennen, wird uns seine Pathologie in vielem unverständlich bleiben müssen. Denn nur dann, wenn wir wissen, was aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterin wird, wie sich die einzelnen Organe zu dem im Blute kreisenden Cholesterin verhalten, in wieweit sich etwa das Körpercholesterin an dem Stoffwechsel mitbeteiligt, lassen sich die heute vielfach noch ganz unverständlichen Erscheinungen des Cholesterinstoffwechsels unter pathologischen Bedingungen einer Klärung entgegenführen. Ein Beispiel mag genügen. Es ist bekannt, daß viele chronische Nierenleiden mit einer dauernden Hypercholesterinaemie einhergehen. Aus neueren Untersuchungen von Groß, Tietz u. a. wissen wir ferner, daß bei chronischen Nierenleiden Cholesterin im Urin unter Umständen in recht beträchtlichen Mengen ausgeschieden wird. Wie kommt es nun, daß trotz der Durchlässigkeit der Nieren für Cholesterin das Blutcholesterin erhöhte Werte zeigt? Wird die Hypercholesterinaemie hierbei allein vom Nahrungscholesterin bedingt? Ist eine Insuffizienz bestimmter Organe vorhanden, das Cholesterin aus dem Blute heraus und in sich aufzunehmen? Oder vermag der Körper nicht, das Blutcholesterin zu verarbeiten? Alles Fragen, die nur zu lösen sind, wenn wir die Physiologie des Cholesterinstoffwechsels kennen.

So weit wir nun heute das Problem überblicken können, ist es in zwei großen Fragen verankert. Sie betreffen: 1. die Herkunft und das Schicksal des Blutcholesterins und 2. die Beziehungen bestimmter Organe zu dem im Blute kreisenden Cholesterin. Über die Herkunft des Blutcholesterins besteht anscheinend Einigkeit, daß es nämlich aus dem Nahrungscholesterin stamme. Über sein Schicksal jedoch wissen wir schon weniger. Bis vor kurzem brachte man allerdings den Cholesterinstoffwechsel auf eine einfache Formel: Das aufgenommene Cholesterin kreist unverändert als freies Cholesterin oder in Esterform im Blute, wird in den Zellen einiger Organe wie der Nebennierenrinde abgelagert und ein Teil unverändert durch die Galle ausgeschieden, um dann unter Umständen wieder aus dem Darme rückresorbiert zu werden. Nun ist aber von Lifschütz durch die Darstellung von Oxycholesterin nach-

gewiesen worden, daß das Cholesterin doch im Organismus umgewandelt werden kann, und schließlich zeigen die Untersuchungen von Windaus, daß aus Cholesterin wahrscheinlich die Cholsäure entsteht. Wir müssen demnach annehmen, daß Cholesterin doch nicht so unangreifbar für den Organismus ist, wie bisher allgemein angenommen wurde. Dadurch erhält das Problem des Cholesterinstoffwechsels eine neue Beleuchtung und gestaltet sich noch schwieriger.

Die zweite wichtige Frage des Cholesterinstoffwechsels dreht sich um das Verhältnis gewisser Organe zum Blutcholesterin. Unter den Organen, die Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel haben, steht zweifellos die Nebennierenrinde an der Spitze. Wir können heute als gesicherte Erkenntnis hinnehmen, daß der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterin parallel dem Gehalte des Blutes an diesem Körper geht. Die deutsche und russische Schule fassen demnach die Nebennierenrinde als Speicherorgan auf, während die Franzosen unter Führung von Chauffard damit die Bedeutung der Nebennierenrinde nicht als erschöpft ansehen, sondern der Meinung sind, daß die Nebennieren Cholesterin selbst zu bilden vermögen und außerdem den Cholesterinstoffwechsel als solchen regulieren. Die Beweise, die diese Forscher für die Fähigkeit der Nebennieren, Cholesterin bilden zu können, anbringen, sind nicht stichhaltig. Die regulatorische Funktion der Nebennieren auf den Gesamtstoffwechsel ist hypothetisch, mit mehr Wahrscheinlichkeit dagegen ist durch meine früheren Untersuchungen erwiesen, daß sich der Regulationsmechanismus der Nebennieren auf bestimmte Organe, die Keimdrüsen, erstreckt.

Es gehört das Interrenalorgan zu jenen Organen, welche an den Schwankungen des Blutcholesterins teilnehmen. Dies ist ein wichtiger Punkt in der ganzen Frage des Cholesterinstoffwechsels. Wir können selbstverständlich nur diejenigen Organe als dem allgemeinen Cholesterinstoffwechsel unterworfen betrachten, die bei erhöhter Zufuhr von Cholesterin mehr aufnehmen, dieses aufgenommene Cholesterin aber unter bestimmten Bedingungen wieder abgeben, sei es als Cholesterin oder in veränderter Form. Nicht aber können wir von Cholesterinstoffwechsel reden oder aber wir müssen eine Störung des Cholesterinstoffwechsels annehmen, wenn das einmal aufgenommene Cholesterin dauernd liegen bleibt, wie z. B. in den atheromatösen Herden, in Zerfallsprodukten usw., oder aber wenn Zellen Cholesterin aus Flüssigkeiten, welche nicht an dem allgemeinen Kreislauf teilnehmen, resorbieren. Letzteres ist zum Teil bei den Luteinzellen des Ovars der Fall.

Der Cholesterinstoffwechsel der Organe ist in erster Linie abhängig von dem Cholesteringehalt des Blutes, da sie ja ihr Cholesterin aus diesem beziehen. So steht denn auch im Vordergrunde der Arbeiten der letzten Jahre das Verhalten des Blutcholesterins unter den verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Wie ich schon oben erwähnt habe, nimmt man an, daß das Cholesterin im Blute aus der Nahrung stammt. Dabei soll seine Menge im allgemeinen dem Angebot an Cholesterin parallel gehen. Wir müssen daher annehmen, daß bei pathologischen Hypercholesterinaemien entweder übermäßig viel Cholesterin mit der Nahrung zugeführt wird oder aber das Blut Cholesterin speichert, wenn die Zufuhr von Cholesterin das gewöhnliche Maß nicht übersteigt. Die folgenden Untersuchungen haben sich nun zur Auf-

gabe gemacht, die Frage zu klären, ob denn tatsächlich das Blutcholesterin immer nur aus der Nahrung stammt und ob die Menge des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins auch immer einen Anstieg des Blutcholesterins zur Folge hat. Beide Fragen erschienen mir deshalb wichtig, weil sie das Grundproblem des Cholesterinstoffwechsels berühren und weil ihre Beantwortung erst die Vorbedingung für das Verständnis der anderen oben ausgeführten Fragen sein kann.

Ich verwendete zu meinen Untersuchungen Kaninchen, die besonders geeignet sind, weil ihr Cholesteringehalt des Blutes prompt auf jede Schwankung in der Menge des Nahrungscholesterins reagiert. Cholesterin wurde den Tieren in Leinöl in der Wärme gelöst auf Brot verstrichen zugeführt.

Die Beantwortung der ersten Frage ist am leichtesten zu geben, wenn man Tiere hungern läßt. Es ist bereits von Rothschild, auch von Chauffard darauf hingewiesen worden, daß bei Hunger eine Hypercholesterinaemie eintritt, ohne daß der Frage weiter nachgegangen wurde. Diese Autoren entzogen den Versuchstieren jede Nahrung. Dabei kommt es natürlich überhaupt zu starken Umwälzungen auch im Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel, so daß dadurch die Verhältnisse des Cholesterinstoffwechsels verwischt werden können. Ich ging deshalb anders vor und gab den Tieren eine möglichst cholesterinarme Nahrung. Als solche wählte ich auf Anraten von Prof. Hofmeister geschälte Kartoffeln. Ich hatte im ganzen 8 verschiedene Tiere im Versuch. Da bei allen der Cholesteringehalt des Blutes in gleicher Weise reagierte, gebe ich hier die Protokolle nur von 4 Tieren gekürzt wieder. Die Cholesterinbestimmungen wurden nach der Methode von Autenrieth und Funk gemacht. Die erste Bestimmung wurde vor der Kartoffelfütterung angestellt, am Tage darauf begann der Versuch.

K. 2.	9. XI 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	47,08	mg
	16. XI. 22	„	„	„	„	„	39,08	„
	23. XI. 22	„	„	„	„	„	91,80	„
	30. XI. 22	„	„	„	„	„	93,50	„
	7 XII. 22	„	„	„	„	„	91,80	„
K. 14.	1. IX. 22	„	„	„	„	„	46,0	„
	9. IX. 22	„	„	„	„	„	29,40	„
	16. IX. 22	„	„	„	„	„	32,0	„
	27. IX. 22	„	„	„	„	„	22,14	„
	7. X. 22	„	„	„	„	„	21,0	„
	21. X. 22	„	„	„	„	„	21,25	„
K. 16.	6. IX. 22	„	„	„	„	„	47,80	„
	14. IX. 22	„	„	„	„	„	30,80	„
	22. IX. 22	„	„	„	„	„	56,07	„
	29. IX. 22	„	„	„	„	„	77,28	„
K. 17.	31. VIII. 22	„	„	„	„	„	31,50	„
	8. IX. 22	„	„	„	„	„	48,60	„
	15. IX. 22	„	„	„	„	„	27,0	„
	25. IX. 22	„	„	„	„	„	49,22	„

Bei allen Tieren können wir folgende Beobachtungen machen: Unmittelbar nach Beginn der Kartoffelfütterung kommt es zu einer Verarmung des Blutes an Cholesterin, welche dann aber von einem Wiederanstieg der Cholesterinwerte abgelöst wird. Nur bei Kaninchen 17, bei welchem der Anfangswert des Blutcholesterins an sich sehr niedrig war, setzte die Anreicherung des Blutes sofort oder wenigstens kurze Zeit nach Beginn des Versuches ein. Es ist in diesem Versuche immerhin möglich, daß in den ersten Tagen eine geringe Verarmung eingetreten war, welche der Beobachtung entging, da die Cholesterinbestimmungen alle 8 Tage gemacht wurden. Der Wiederanstieg der Cholesterinwerte im Blute konnte wie bei K. 2 und K. 16 recht beträchtlich sein und über längere Zeit sich erstrecken oder aber er wurde von einem neuen Abfall der Cholesterinwerte abgelöst. Bei K. 2, bei welchem der Cholesteringehalt des Blutes bis auf 93,50 stieg, können wir sogar von einer geringen Hypercholesterinaemie sprechen.

Wie sind diese Versuchsergebnisse zu deuten? Das Futter war immer gleich und sehr arm an Cholesterin. Das Angebot an Nahrungscholesterin war zu gering, um den Cholesteringehalt des Serums auf seiner ursprünglichen Höhe zu erhalten. Es trat demnach eine Verarmung des Serums an Cholesterin ein. Nun aber sinkt der Cholesteringehalt des Serums nur auf ein gewisses Minimum, bis zu einem vollständigen Schwund des Cholesterins aus dem Serum kommt es niemals. Der Wert von 21,0 mg Cholesterin in 100 ccm Serum (K. 14) ist überhaupt der niedrigste, welchen ich bei meinen zahlreichen Cholesterinbestimmungen des Blutserums von Kaninchen beobachten konnte. Auch aus der menschlichen Pathologie wissen wir, daß es z. B. bei Infektionskrankheiten zu sehr beträchtlichen Cholesterinverarmungen des Serums kommen kann, daß aber niemals ein vollständiges Schwinden des Cholesterins aus dem Serum eintritt. Wir schließen daraus, daß im Blutserum eine gewisse Menge von Cholesterin stabil ist, und daß dieses stabile Cholesterin niemals angegriffen wird. Die Menge des stabilen Cholesterins ist unabhängig von der Menge des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins. Auch bei vollständigem Hunger der Tiere ist bisher noch niemals ein völliges Verschwinden des Cholesterins aus dem Blute beobachtet worden.

Es liegt hier ein Vergleich mit dem Eiweißstoffwechsel nahe. Wenn man Eiweiß aus der Nahrung wegläßt, so zirkuliert doch im Blut eine gewisse Menge von Rest-N.

Ist nun der Cholesteringehalt des Serums so weit abgesunken, daß nur noch das stabile Cholesterin sich in ihm vorfindet, dann tritt trotz des cholesterinarmen Futters eine Vermehrung des Cholesterins im Serum ein. Dieser Wiederanstieg der Cholesterinwerte kann verschieden groß sein und verschieden lang anhalten. Wie wir sahen, kann es sogar zu einer Hypercholesterinaemie kommen. Bei K. 17 konnten wir deshalb gleich bei Beginn des Versuchs eine Cholesterinvermehrung im Serum feststellen, weil der Ausgangswert von 31,50 mg nahe an der untersten Grenze der beobachteten Cholesterinwerte lag. Da den Versuchstieren mit der Nahrung nur ganz ungenügende Mengen Cholesterin zugeführt wurden, ist es gar nicht anders möglich, als daß die Anreicherung des Blutserums an Cholesterin durch körpereigenes Cholesterin, welches eingeschmolzen und an das Blut abgegeben wird, hervorgerufen wird. Dabei erreicht der Cholesteringehalt des Serums entweder wieder die Mittelwerte oder aber es kann sogar zu einer Hypercholesterinaemie kommen. Wir kommen also zu dem Schluß, daß bei Cholesterinhunger der Körper Cholesterin freimacht und an das Blut abgibt. Man könnte dieses im Blute kreisende Cholesterin Hungercholesterin nennen. *Die Herkunft des Cholesterins im Blutserum kann also eine doppelte sein. Entweder es ist mit der Nahrung zugeführtes, exogenes Cholesterin oder aber es stammt aus den Cholesterindepots des Körpers selbst, endogenes Cholesterin.* Es liegen hier ganz ähnliche Verhältnisse vor, wie wir sie vom Harnsäurestoffwechsel kennen.

Arbeitet der Körper mit endogenem Cholesterin, so können die Mengen des im Serum vorhandenen Cholesterins vollkommen gleich denjenigen sein, welche bei normal zusammengesetzter Nahrung angetroffen werden. Wir können also bei Cholesterinbestimmungen nicht ohne

weiteres entscheiden, ob das Cholesterin im Serum exogen oder endogen ist. Diese Entscheidung wäre aber von Wichtigkeit. Denn es dürfte für den Organismus wohl nicht gleichgültig sein, ob er seinen Cholesterinvorrat im Blutserum aus der Nahrung oder aus seinem eigenen Bestande ergänzt. Im letzteren Falle muß es, wenn die cholesterinarme Fütterung genügend lange fortgesetzt wird, schließlich zu einer Erschöpfung der Cholesterinvorräte im Organismus kommen. Diese Erschöpfung wird ihren Ausdruck in einem erneuten Absinken der Cholesterinwerte im Serum finden. Hierfür können wir auch Beispiele aus unseren mitgeteilten Versuchsprotokollen anführen. Bei zwei Tieren erstreckte sich der Anstieg der Cholesterinwerte im Serum gleichmäßig über längere Zeit, bei den zwei anderen Tieren wurde der Wiederanstieg von einem erneuten Abfall abgelöst. Die Erklärung dürfte wohl darin zu suchen sein, daß die Tiere, welche über genügend Cholesterinreserven im Körper verfügen, imstande sind, auch längere Zeit hindurch das Blut mit Cholesterin zu speisen, ja dieses sogar im Überschuß abzugeben, während bei nur geringeren Cholesterinvorräten sehr bald wieder ein Absinken des Serumcholesterins eintritt. Wie freilich dann eine abermalige Zunahme des Blutcholesterins zu erklären ist, läßt sich vorläufig noch nicht mit Sicherheit sagen.

Von besonderem Interesse ist nun die Frage, woher das endogene Cholesterin stammt. Man könnte hier im Sinne der Chauffardschen Schule, die eine cholesterinbildende Fähigkeit der Nebennieren annimmt, daran denken, daß es das Interrenalorgan sei, welches Cholesterin an das Blut abgibt. Chauffard führt als Beweis dieser Annahme an, daß bei Hypercholesterinaemie im Hunger keine Vermehrung des Cholesterins in den Nebennieren festzustellen sei. Ich kann dies nicht bestätigen, oder vielmehr es trifft dies nicht für Tiere, die cholesterinarm gefüttert wurden, zu. Ich habe zwei Tiere, die vier Wochen nur mit Kartoffeln gefüttert wurden, getötet und die Nebennieren untersucht. Die aller acht Tage vorgenommenen Cholesterinbestimmungen des Serums dieser beiden Tiere ergaben: K. 11: 36,0, 33,30, 102,90, 81,84 mg und bei K. 1: 109,20, 45,60, 38,25, 90,0 mg. Bei beiden Tieren waren in den Nebennieren entsprechend dem erhöhten Gehalte des Serums an Cholesterin auch sehr reichlich doppeltbrechende Substanzen nachzuweisen, welche allerdings ganz diffus, ohne sich auf die Fasciculata zu beschränken, über sämtliche Schichten der Rinde verteilt waren. Ich glaube, daß bei vollständigem Hunger die Verhältnisse anders liegen und man aus einer Cholesterinarmut der Nebennieren bei Hypercholesterinaemie noch keine Schlüsse ziehen darf. Wenn Tieren jede Nahrung entzogen wird, kommt es auch zu einem Schwunde der Neutralfette. Wir wissen nun, worauf auch neuerdings Chalatow hinweist, daß die anisotropen Substanzen zu ihrem Auftreten in den Zellen einer isotropen Basis bedürfen. Sollte vielleicht nicht hier die Erklärung für die Beobachtung Chauffards der Cholesterinarmut der Nebennieren bei Hypercholesterinaemie infolge Hungers zu suchen sein, daß eben die Zellen der Nebennieren infolge der Inanition auch die Neutralfette und anderen Lipoide, kurzum die Lösungsmittel für das Cholesterin verloren haben? Die beiden nur mit Kartoffeln gefütterten und getöteten Tiere zeigten aber keine Spur von schlechter Ernährung, im Gegenteil war das Fettpolster namentlich unter dem Peritoneum und um die Nieren herum überaus

stark entwickelt, so daß also anzunehmen ist, daß für die Ablagerung von Cholesterin in den Nebennieren genügend Lösungsmittel vorhanden waren. Ich glaube demnach nicht, daß bisher Beweise dafür angebracht werden können, daß die Nebennieren Cholesterin bilden und sezernieren und insonderheit bei Cholesterinhunger Cholesterin an das Blut abgeben. Die Frage, woher das Blut bei Cholesterinhunger sein Cholesterin bezieht, kann ich heute noch nicht beantworten.

Durch diese Versuche wird aber noch eine andere wichtige Frage des Cholesterinstoffwechsels beleuchtet. Ich erwähnte bereits, daß man entgegen der heute noch vielfach vertretenen Ansicht, daß das Cholesterin unverbraucht im Körper zirkuliere und durch die Galle ausgeschieden werde, allen Grund zu der Annahme habe, daß doch das Cholesterin des Blutes angegriffen wird. Hierfür sprechen auch die Versuchsergebnisse bei Cholesterinhunger. Würde das Cholesterin im Blute nicht irgendwie verbraucht, dann wäre auch gar nicht einzusehen, warum es bei Cholesterinarmut der Nahrung zu einer Senkung des Cholesterinspiegels im Serum kommen soll. Die Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle kann hierfür nicht verantwortlich gemacht werden, weil ja das Cholesterin aus dem Darme wieder rückresorbiert werden kann. Auch eine Ablagerung von Cholesterin in Organen kann hierbei nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein. Denn man findet bei Cholesterinarmut des Blutserums morphologisch in den Organen, besonders in den Nebennieren, kein oder nur wenig Cholesterin. Immerhin ist anzunehmen, daß z. T. die Cholesterinverarmung des Blutes bei ungenügendem Angebote aus der Nahrung dadurch bedingt wird, daß der stabile Teil des Cholesterins, der ja ähnlich wie im Blute auch in den Organen immer vorhanden ist — er ist wenigstens für die Nebenniere und die Leber nachgewiesen — aus dem Blutcholesterin ergänzt wird. Ob aber damit die Cholesterinverarmung des Blutserums vollkommen geklärt ist, erscheint mir nicht sehr wahrscheinlich, sondern ich glaube vielmehr, daß das Cholesterin im Blute auch chemische Umsetzungen erleidet. Diese Annahme, die ja für die Erkenntnis des ganzen Cholesterinstoffwechsels von sehr großer Bedeutung ist, erscheint mir noch durch andere Versuche, die ich anstellte, sehr gut gestützt.

Wir wissen aus der Pathologie des Cholesterinstoffwechsels, daß es vor allem bei Infektionskrankheiten zu einer Cholesterinverarmung des Blutserums kommt. Diese Senkung des Cholesterinspiegels ist hierbei wohl nicht anders zu erklären, als daß die Bakterientoxine irgendwelche Bindungen mit dem Cholesterin eingehen, welche zugleich einen Abbau des Cholesterins bewirken. Wir haben ferner aber allen Grund zu der Annahme, daß es auch Stoffwechselprodukte gibt, die eine chemische Umsetzung des Cholesterins bewirken können. Wie wäre z. B. die von Henes mitgeteilte Beobachtung, daß die Hypercholesterinaemie bei chronischen Nierenleiden dann in eine Hypocholesterinaemie umgewandelt wird, wenn das Blut mit Harnstoff überladen wird und es zu Uraemie kommt, anders zu erklären, als daß eben durch die im Blute im Übermaß vorhandenen harnfähigen Substanzen Cholesterin angegriffen wird? Daß aber auch physiologische Stoffwechselprodukte einen Abbau von Cholesterin bewirken können, dafür habe ich durch die Untersuchung von Maulwurfsnebennieren während der verschiedenen Perioden ihrer Geschlechtsfunktionen den Beweis erbracht. Die Nebennieren der Maul-

würfe zeigen in den Monaten Februar und März, der Brunftzeit, bis zu 30 Prozent Cholesterin (auf die Trockensubstanz berechnet). Mit dem Ende der Brunft setzt eine Cholesterinverarmung der Nebennieren ein, welche stetig zunimmt bis in die Sommermonate hinein, wenn die Hoden ganz atrophisch geworden sind. Es ist anzunehmen, daß auch bei Maulwürfen wie bei anderen Tieren der Cholesteringehalt der Nebennieren parallel dem des Blutes geht. Diese Cholesterinverarmung der Nebennieren bzw. des Blutes kann hier nicht von einer Cholesterinarmut der Nahrung abhängig sein, da sie ja gerade in den Monaten eintritt, in welchen den Tieren das meiste und beste Futter zur Verfügung steht. Es müssen also andere Kräfte vorhanden sein, welche das Cholesterin aus dem Blute und den Nebennieren entfernen. Es liegt nahe, hierbei an die Wirkung anderer inkretorischer Drüsen zu denken. Aus Gründen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, dachte ich in erster Linie an eine Schilddrüsenwirkung. Ich prüfte daher im Experiment die Frage, ob die Schilddrüse einen Einfluß auf den Cholesteringehalt des Blutserums habe und verfütterte an Kaninchen, welche bei gewöhnlicher, meist aus Heu, Hafer und Rüben und in den Sommermonaten aus dem verschiedensten Grünfutter bestehender Nahrung gehalten waren, Thyreoidintabletten.

Ich habe im Laufe der letzten zwei Jahre eine sehr große Zahl derartiger Versuche gemacht, bei denen ich immer die gleichen Veränderungen des Cholesteringehaltes des Serums beobachten konnte. Ich gebe hier nur einige Protokolle gekürzt wieder.

K. 3. Täglich 0,05 Thyreoidin.

29. VIII 21 Chol. in 100 ccm Serum 60,70 mg
5. IX. 21 „ „ „ „ „ 23,50 „
10. IX. 21 „ „ „ „ „ 31,0 „

K. 4. Täglich Thyreoidin in steigenden Dosen von 0,1 bis 0,4.

12. XI. 21 Chol. in 100 ccm Serum 53,58 mg
28. XI. 21 „ „ „ „ „ 35,53 „
5. XII. 21 „ „ „ „ „ 31,45 „

K. 5. Jeden zweiten Tag $^1/_2$ Tablette Thyreoidin.

7. XI. 21 Chol. in 100 ccm Serum 60,0 mg

Jeden dritten Tag $^1/_2$ Tablette Thyreoidin.

16. XI. 21 „ „ „ „ „ 52,25 „
30. XI. 21 „ „ „ „ „ 34,84 „

K. 7. Täglich 0,1 Thyreoidin.

10. XI. 21 Chol. in 100 ccm Serum 51,84 mg
17. XI. 21 „ „ „ „ „ 34,50 „

Wie aus diesen Versuchsprotokollen hervorgeht, kommt es bei gleichbleibendem Futter und Thyreoidingaben zu einer Senkung des Cholesterinspiegels im Serum. Bei K. 3 erreichte hierbei die beobachtete Menge des Cholesterins einen außerordentlich niedrigen Wert, welcher an der unteren Grenze der überhaupt beobachteten niedrigsten Werte liegt. Innerhalb fünf Tagen stieg dann das Cholesterin wieder an. Wir können also bei Thyreoidinverabreichung ganz die gleiche Beobachtung machen wie bei cholesterinarmer Fütterung, zuerst Senkung des Cholesterinspiegels, sodann Anstieg der Cholesterinwerte im Blute.

Es besteht demnach kein Zweifel, daß Thyreoidin befähigt ist, eine Verarmung des Blutes an Cholesterin herbeizuführen. Nur ist die Ursache der Cholesterinverarmung eine ganz andere als in den Versuchen mit cholesterinarmer Fütterung. Ein Cholesterinmangel der Nahrung

kann bei diesen Versuchen nicht in Betracht kommen, sondern es ist vielmehr ein direkter Einfluß des Thyreoidins auf das im Blute kreisende Cholesterin für die Senkung des Cholesterinspiegels verantwortlich zu machen. Es liegen hier wohl ganz ähnliche Bedingungen wie bei bakteriellen Infektionen vor. Auch von diesen wissen wir, daß sie eine Cholesterinverarmung des Blutes zur Folge haben. Thyreoidin kann nun auch toxisch wirken und wir können aus der Cholesterinverarmung des Blutes bei Thyreoidingaben schließen, daß das Cholesterin eine Bindung mit dem Thyreoidin einzugehen vermag. Hierbei muß aber das Cholesterin in irgendeiner Weise verbraucht, chemisch umgesetzt werden. Denn wenn es sich nur um eine Additionsbindung handelte, dann müßte das Cholesterin quantitativ wohl noch nachweisbar sein. Es kommt nun aber nicht zu einem völligen Verschwinden des Cholesterins aus dem Blutserum, sondern wir beobachten wiederum, daß eine gewisse Menge Cholesterin immer nachweisbar bleibt. Also auch hier können wir wieder das Vorhandensein von stabilem Cholesterin im Serum konstatieren. Ist einmal das labile Cholesterin verbraucht, dann setzt eine Anreicherung von Cholesterin im Serum ein. Der Zeitpunkt, wann der Anstieg der Cholesterinwerte im Serum eintritt, wird von zwei Dingen abhängig sein. Erstens davon, wieviel Cholesterin überhaupt im Blute vorhanden ist und zweitens ganz besonders von der Menge Thyreoidin, welche gegeben wird.

In den oben mitgeteilten Versuchsprotokollen entsprach der Cholesteringehalt des Blutserums bei Beginn des Versuches den mittleren Werten und die Thyreoidindosen waren relativ klein. Dementsprechend konnten wir auch eine beträchtliche Abnahme des Blutcholesterins beobachten. Daß aber bei größeren Thyreoidingaben das Blutcholesterin auch anders reagieren kann, geht aus den zwei folgenden Protokollen hervor.

K. 1. Täglich ½ Tablette Thyreoidin.

20. IX. 21 Chol. in 100 ccm Serum 52,80 mg
29 IX. 21 „ „ „ „ „ 68,60 „
11. X. 21 „ „ „ „ „ 70,80 „

Die Thyreoidinzufuhr wird 4 Wochen ausgesetzt, dann erhält das Tier nur jeden zweiten Tag ½ Tablette.

8. XI. 21 Chol. in 100 ccm Serum 60,80 mg
17. XI. 21 „ „ „ „ „ 55,29 „

K. 13. Täglich ½ Tablette Thyreoidin.

27. IX. 21 Chol. in 100 ccm Serum 66,50 mg
10. X. 21 „ „ „ „ „ 72.47 „

Die Thyreoidinzufuhr wird 4 Wochen ausgesetzt, dann erhält das Tier nur alle 2 Tage ½ Tablette Thyreoidin.

10. XI. 21 Chol. in 100 ccm Serum 64,98 mg
22. XI. 21 „ „ „ „ „ 52,92 „
3. XII. 21 „ „ „ „ „ 76,30 „

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, daß die Menge des zugeführten Thyreoidins von großer Bedeutung für die Cholesterinkurve des Blutserums ist. Von besonderem Interesse ist nun die Cholesterinanreicherung des Blutserums, welche bei Thyreoidingaben entweder dann eintritt, wenn die Verarmung des Blutes an Cholesterin bis zu der Grenze des stabilen Cholesterins herabgedrückt worden ist, oder wenn viel Thyreoidin zugeführt wird. In letzterem Falle kann die Senkung des Cholesterinspiegels anscheinend ganz ausbleiben und sofort ein Anstieg erfolgen. Es ergibt sich aber ohne weiteres die Frage, ob die Anreicherung des Blutes an Cholesterin hierbei wieder wie bei cholesterinarmer Fütterung durch Einschmelzung von Körpercholesterin bedingt wird. Man könnte

auch annehmen, daß, da ja bei diesen Versuchen mit der Nahrung genügend Cholesterin angeboten wird, dieses im Blute zurückgehalten und gespeichert wird. Gegen diese Annahme sprechen aber die Versuche, bei welchen die Cholesterinmengen bei kleinen Thyreoidingaben bis zu den niedrigsten Werten herabgedrückt wurden. Würde bei Thyreoidinzufuhr eine Speicherung des Nahrungscholesterins eintreten, dann dürfte man wohl auch nicht die beträchtliche Verarmung, des Blutes an Cholesterin bei kleinen Thyreoidingaben beobachten. Um aber diese Möglichkeit mit Sicherheit ausschließen zu können, verfütterte ich einem Tier außer Thyreoidin gleichzeitig kleinere Mengen Cholesterin in Oel. Das Tier erhielt im übrigen das gleiche gemischte Futter wie die anderen Kaninchen. Dieser Versuch verlief folgendermaßen: K. 8 jeden zweiten Tag 0,5 Thyreoidin, außerdem täglich 50—100 mg Cholesterin.

3. I 22	Chol. in 100 ccm Serum	72,0 mg
10. I. 22	„ „ „ „ „	57,60 „

Wir sehen also, daß trotz gleichzeitiger Zufuhr von Cholesterin eine Senkung des Cholesterinspiegels eintrat. Wir können also einen Anstieg der Cholesterinwerte im Blute bei Thyreoidinverabreichung nicht auf eine Speicherung des Nahrungscholesterins beziehen, sondern müssen in gleicher Weise wie bei cholesterinarmer Fütterung eine Ausschwemmung endogenen Cholesterins ins Blut annehmen. Diese kann nun, wenn viel Thyreoidin zugeführt wird, viel früher eintreten als man bei cholesterinarmer Fütterung oder aber auch bei Überschwemmung des Blutes mit Bakterientoxinen beobachtet. Eine Erklärung für dieses verschiedene Verhalten läßt sich heute noch nicht mit voller Sicherheit geben, dürfte aber wohl in folgendem zu suchen sein. Wir wissen aus zahlreichen Stoffwechselversuchen, daß Thyreoidin den ganzen Stoffwechsel des Organismus anregt, daß die Verbrennung von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten sehr gesteigert ist. Es liegt nun nahe, daß hierbei auch das Körpercholesterin, welches ja in anderen Lipoiden, vor allem auch in Neutralfett gelöst ist, leicht frei und an das Blut abgegeben wird. Dieses wird natürlich um so eher eintreten, je mehr Thyreoidin zugeführt wird, so daß wir bei großen Thyreoidingaben unter Umständen diese Ausschüttung von Körpercholesterin sofort beobachten können.

Diese Beobachtungen deuten auf wichtige Beziehungen zwischen dem Cholesterinstoffwechsel und der Funktion der Schilddrüse hin, welche noch erforscht werden müssen. Eine wichtige Frage hierbei ist, ob durch eine chemische Verbindung des Cholesterins mit dem wirksamen Bestandteile des Thyreoidins dieser so abgesättigt werden kann, daß er außer Funktion gesetzt wird. Hierfür habe ich durch die Untersuchungen, die ich gemeinschaftlich mit Seißer ausführte, bereits einen Beweis erbracht. Wir konnten nachweisen, daß durch Thyreoidinfütterung bei gleichzeitiger Verarmung des Blutes an Cholesterin eine Degeneration der Eizellen von Kaninchen eintritt, welche ausbleibt oder wenigstens viel geringer ist, wenn man die Verabreichung von Thyreoidin zugleich mit einer Zufuhr von Cholesterin kombiniert. Hiermit ist natürlich nicht gesagt, daß das Cholesterin auch die anderen uns bekannten toxischen Wirkungen des Thyreoidins aufzuheben vermag. Jedoch können wir jetzt schon so viel sagen, daß das Blutcholesterin nicht nur mit Bakterientoxinen, sondern auch mit physiologischen Stoffwechselprodukten, wenn sie im Übermaß vorhanden sind und infolgedessen toxisch wirken, reagiert. Wir müssen demnach in der Einschmelzung von Körpercholesterin bei Thyreoidinzufuhr eine Schutzvorrichtung des Organismus erblicken, welche eine Absättigung des toxisch wirkenden

Schilddrüsenhormons bewirkt. Bemerkenswert ist, daß das im Blute vorhandene stabile Cholesterin nicht mit Toxinen reagiert.

Diese Versuche beleuchten aber noch eine andere Seite des Cholesterinstoffwechsels. Wir konnten sehen, daß trotz genügender Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung eine Verarmung des Blutes an Cholesterin eintreten kann, wenn durch Thyreoidin Cholesterin gebunden und verbraucht wird. Diese Cholesterinverarmung des Serums hat eine ganz andere Ursache wie bei cholesterinarmer Fütterung. Bei dieser ist es zunächst die Cholesterinarmut der Nahrung an sich, welche eine Senkung des Cholesterinspiegels bedingt. Welches aber die tieferen Gründe dieser Senkung sind, können wir heute noch nicht sagen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß im Blute immer eine gewisse Menge von Cholesterin durch Stoffwechselprodukte und Hormone verbraucht wird, und daß diese verbrauchte Menge täglich aus dem Nahrungscholesterin ergänzt wird, so daß natürlich eine Verarmung des Blutes an Cholesterin eintreten muß, wenn mit der Nahrung zu wenig davon zugeführt wird. Auf alle Fälle aber entspricht nicht die im Blutserum nachweisbare Menge von Cholesterin dem gesamten mit der Nahrung aufgenommenen, sondern ein gewisser Teil wird wohl immer verbraucht. Wenn wir allen Grund zu der Annahme haben, daß es endogen entstandene Stoffwechselprodukte sind, welche die Menge des Blutcholesterins herabdrücken können, so dürfte dies jedoch nicht die einzige Ursache für einen Verbrauch von Blutcholesterin sein, sondern es wird die Menge des resorbierten und im Blutserum nachweisbaren Cholesterins anderseits auch von der Zusammensetzung der Nahrung abhängig sein. Genau die Stoffe, die endogen entstanden eine Bindung des Blutcholesterins bewirken, können ja schließlich auch in der Nahrung enthalten sein. Das zu prüfen, liegt außerhalb des Rahmens meiner Untersuchungen. Aber eine Frage, welche ganz besonders auch für die Morphologie des Cholesterinstoffwechsels von Bedeutung ist, und welche ich bereits in meinen früheren Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels für die Keimdrüsen des öfteren berührt habe, glaube ich noch einer Prüfung unterziehen zu müssen, das ist die Frage, wie sich der Cholesteringehalt des Blutes bei gleichzeitiger Zufuhr anderer Lipoide verhält. Da für die Funktion der Nebennieren und der Keimdrüsen in erster Linie die Phosphatide von Bedeutung sind, beschränkte ich mich bei meiner Fragestellung auf das Verhalten des Blutcholesterins bei gleichzeitiger Zufuhr von Lecithin und Kephalin. Einige Versuchsprotokolle mögen den Einfluß dieser Phosphatide auf den Cholesterinstoffwechsel beleuchten.

Die Tiere wurden während des Versuches gleichmäßig gefüttert, das Lecithin und Kephalin wurde auf Brot verstrichen gegeben.

K. 16. Täglich 5 Tropfen Lecithin.

19. I. 22	Chol	in	100	ccm	Serum	61,65 mg
30. I. 22	„	„	„	„	„	42,40 „
15. II. 22	„	„	„	„	„	54,72 „

K. 17. Täglich 5 Tropfen Lecithin.

20. I. 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	48,40 mg
31. I. 22	„	„	„	„	„	47,0 „
16. II. 22	„	„	„	„	„	57,0 „

K. 5. Täglich 10 mg Kephalin.

22. XI. 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	36,0 mg
29. XI. 22	„	„	„	„	„	26,35 „

Wir beobachten also bei Fütterung dieser Phosphatide eine Verarmung des Blutes an Cholesterin, welche dann wieder von einer Anreicherung abgelöst werden kann. Wir können also sagen, daß das Blutcholesterin in irgend einer Weise durch Lecithin und Kephalin verbraucht wird. Da das Futter der Tiere nicht ausgewählt cholesterinarm war, kann also das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin nicht ausreichend gewesen sein, um den Cholesterinspiegel auf der Höhe des Ausgangswertes zu erhalten. Das Verhältnis zwischen dem Nahrungs- und Blutcholesterin bei gleichzeitiger Zufuhr von Kephalin und Lecithin wird durch folgende Versuche, bei denen ich neben den Phosphatiden gleichzeitig Cholesterin verabreichte, beleuchtet. Ich gebe auch hier nur einen Teil meiner zahlreichen Protokolle wieder.

K. 12.

5. IX. 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	30,80	mg	tägl.	300	mg	Chol.	und	1	Tropfen	Lec.
13. IX. 22	"	"	"	"	"	92,80	"	"	200	"	"	"	"	"	"
25. IX 22	"	"	"	"	"	92,00	"	"	150	"	"	"	"	"	"
4. X. 22	"	"	"	"	"	81,90	"	"	100	"	"	"	"	"	"
7. X. 22								"	50	"	"	"	"	"	"
12. X. 22	"	"	"	"	"	57,60	"	"	"	"	"	"	"	"	"
19. X. 22	"	"	"	"	"	48,0	"								

K. 13.

24. VIII. 22	"	"	"	"	"	36,80	"	"	300	"	"	"	"	"	"
11. IX. 22	"	"	"	"	"	84,91	"	"	200	"	"	"	"	"	"
16. IX. 22	"	"	"	"	"	156,0	"	"	"	"	"	"	2	"	"
23. IX. 22	"	"	"	"	"	170,0	"	"	"	"	"	"	3	"	"
2. X. 22	"	"	"	"	"	410,0	"	"	100	"	"	"	4	"	"
7. X. 22								"	"	"	"	"	2	"	"
10. X. 22	"	"	"	"	"	225,60	"	"	"	"	"	"	4	"	"
17. X. 22	"	"	"	"	"	265,76	"	tägl.	1	Tropfen	Lec.				
24. X. 22	"	"	"	"	"	133,90	"	"	"	"	"				
31. X. 22	"	"	"	"	"	121,0									

Diese beiden Versuche lassen erkennen, daß bei gleichzeitiger Fütterung von Cholesterin und Lecithin es nur dann zu einer Anreicherung des Serums an Cholesterin kommt, wenn Cholesterin im Verhältnis zum Lecithin in sehr großen Mengen gegeben wird. Wird die Cholesterinmenge vermindert oder die Lecithinmenge vermehrt, so tritt trotz Cholesterinzufuhr eine Verarmung des Serums an Cholesterin ein. Ganz gleich liegen die Verhältnisse bei Zufuhr von Kephalin, wie aus den beiden folgenden Protokollen hervorgeht.

K. 6.

8. XI. 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	35,64	mg	tägl.	50	mg	Chol.	und	20	mg	Kephalin
15 XI. 22	"	"	"	"	"	48,40	"	"	"	"	"	"	"	"	"
22. XI. 22	"	"	"	"	"	47,96	"	"	100	"	"	"	"	"	"
29. XI. 22	"	"	"	"	"	62,70	"	"	"	"	"	"	10	"	"
6. XII. 22	"	"	"	"	"	85,26	"	"	"	"	"	"	"	"	"
17. XII. 22	"	"	"	"	"	79,80	"	"	150	"	"	"	"	"	"
20. XII. 22	"	"	"	"	"	137,60	"	"	"	"	"	"	"	"	"
27. XII. 22	"	"	"	"	"	67,20	"								

K. 16.

14. XI 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	67,20	mg	tägl.	50	mg	Chol.	und	20	mg	Kephalin
21 XI. 22	"	"	"	"	"	48,40	"	"	"	"	"	"	"	"	"
28. XI. 22	"	"	"	"	"	73,66	"	"	100	"	"	"	10	"	"
5. XII. 22	"	"	"	"	"	123,20	"	"	"	"	"	"	"	"	"
12. XII. 22	"	"	"	"	"	118,80	"								

Aus diesen beiden Protokollen können wir aber ferner noch sehen, daß der anfängliche Anstieg des Cholesterins im Serum in eine Senkung verwandelt wird, wenn die Dosis von Cholesterin und Kephalin längere Zeit die gleiche bleibt. Dies geht besonders deutlich aus folgendem Versuch hervor.

K. 7.

26. X. 22	Chol.	in	100	ccm	Serum	36,0	mg	tägl.	50	mg	Chol.	und	10	mg	Kephalin
4 XI. 22	"	"	"	"	"	81,86	"	"	"	"	"	"	"	"	"
11. XI. 22	"	"	"	"	"	69,96	"	"	"	"	"	"	"	"	"
18. XI. 22	"	"	"	"	"	53,60	"	täglich	10	mg	Kephalin				
25. XI. 22	"	"	"	"	"	36,96									

Wie können wir nun diese Versuche deuten? In allen Fällen ist es anfänglich immer zu einer Cholesterinvermehrung im Blute gekommen. Diese entspricht allerdings besonders bei der Lecithinfütterung nicht den großen Dosen Cholesterin, die verabreicht wurden. Wenn wir Kaninchen 300 bzw. 200 mg Cholesterin zuführen, ohne Phosphatide mit beizugeben, so würde innerhalb von acht Tagen das Serum viel höhere Cholesterinwerte zeigen. Dieser anfängliche Anstieg hält aber, wie besonders aus den ersten Lecithinversuchen und den beiden Kephalinversuchen hervorgeht, nicht in gleichbleibender Stärke an, sondern es kommt zu einem Stillstand und unter Umständen selbst zu einem Abfall des Cholesterins im Blute. Wir können schließlich, wie ich in zahlreichen Versuchen feststellen konnte, eine dauernde Vermehrung des Blutcholesterins nur dann erreichen, wenn bei gleichbleibenden Phosphatidmengen die Cholesterinmengen immer am besten von acht zu acht Tagen erhöht werden. Dies entspricht auch vollkommen den Erwartungen, die man aus dem zuletzt mitgeteilten Versuche von Kaninchen 7 haben muß, bei dem bei gleichbleibenden Mengen von Cholesterin und Kephalin nach anfänglichem Anstieg eine dauernde Senkung des Blutcholesterinspiegels eingetreten war.

Es besteht kein Zweifel, daß diese Bewegungen des Blutcholesterins auf die gleichzeitige Zufuhr der Phosphatide zurückzuführen sind, und zwar sind es bereits recht kleine Mengen von Lecithin und Kephalin, welche einen bedeutenden Einfluß auf den Cholesteringehalt des Serums ausüben.*) Die Beobachtungen, die wir bei gleichzeitiger Fütterung von Cholesterin und Kephalin bzw. Lecithin machen können, bestätigen unsere Schlußfolgerungen, die wir bei Phosphatidzufuhr allein aus der Cholesterinbewegung des Serums machten, daß nämlich durch Kephalin und Lecithin das Blut und, wie wir jetzt noch hinzufügen können, das Nahrungscholesterin angegriffen wird. Dies ist aber nicht sofort der Fall, sondern wie wir sahen, tritt bei gleichzeitiger Zufuhr von Cholesterin erst nach einer gewissen Zeit eine Senkung des Cholesterinspiegels nach anfänglichem Anstieg ein. Das ist wohl nicht anders zu erklären, als daß die Phosphatide im Serum gespeichert werden. Diese Speicherung tritt allmählich, langsamer als die des Blutcholesterins ein und erst dann, wenn ihre Menge im Verhältnis zu der des Cholesterins, man könnte vielleicht sagen, ihre Konzentration im Cholesterin genügend groß ist, verschwindet Cholesterin aus dem Blute. Nun brauchen die absoluten Mengen an Phosphatiden hierbei sicher nicht sehr groß zu sein, weil wir ja mit recht kleinen Dosen bereits die Veränderungen im Cholesteringehalte des Serums hervorrufen konnten. Dabei wird es natürlich immer darauf ankommen, wie viel Cholesterin gleichzeitig mit der Nahrung zugeführt wird. Je größer die Cholesterinmenge, um so höher können auch die Phosphatide im Serum ansteigen, ehe eine Verminderung des Blutcholesterins eintritt.

Es kommt aber nicht nur zu einer Verminderung des Cholesterins im Blute, sondern wir müssen zugleich annehmen, daß durch die Phosphatide das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin im Blute fest-

*) Man muß daher in der Dosierung sehr genau sein, um klare Werte zu erhalten. Ich erkläre mir deshalb auch die eindeutigeren Resultate bei Kephalinfütterung damit, daß man das pulverige Kephalin viel genauer dosieren kann als das sirupähnliche Lecithin.

gehalten wird. Das geht daraus hervor, daß das Blutcholesterin auf vermindertes Angebot von Nahrungscholesterin viel träger reagiert, als es sonst der Fall ist. Wie ich bereits eben erwähnte, entspricht die Zunahme der Cholesterinwerte im Blute nicht den hohen Dosen von Nahrungscholesterin. Umgekehrt können wir aber auch beobachten, daß, wenn einmal ein Tier mit Cholesterin und einem Phosphatid angereichert ist, bei Weglassen der Cholesterinzufuhr, aber Fortsetzung der Phosphatidfütterung, der Abfall der Cholesterinmengen im Serum stark verzögert ist. Dies zeigt der oben mitgeteilte Versuch von K. 13. Bei diesem Tier wurde, nachdem das Blutcholesterin nach längerer Fütterung von Cholesterin und Lecithin dem sehr hohen Wert von 265,76 mg erreicht hatte, die Cholesterinzufuhr ganz eingestellt und nur noch Lecithin gegeben. Innerhalb von 14 Tagen sank der Cholesterinwert des Serums bis auf 121,0. Wir wissen aber aus zahlreichen Beobachtungen, daß bei Kaninchen eine experimentelle Hypercholesterinaemie, wenn sie nicht abnorm hohe Grade erreicht, sehr rasch wieder verschwindet, wenn Cholesterin nicht mehr gegeben wird. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Phosphatide nur langsam wieder aus dem Blute verschwinden, so daß auch das Cholesterin festgehalten wird und die Hypercholesterinaemie länger als gewöhnlich bestehen bleibt.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist folgendes: Für die Menge des im Blutserum nachweisbaren Cholesterins ist nicht allein die Menge des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins maßgebend. Eine Hypercholesterinaemie kann sowohl durch cholesterinreiche als auch -arme Nahrung erzeugt werden. In letzterem Falle tritt diese aber erst nach anfänglicher Senkung des Cholesterinspiegels im Serum auf. Die dann einsetzende Vermehrung des Blutes an Cholesterin wird durch Abgabe körpereigenen Cholesterins ans Blut bewirkt. Es kann also im Blute exogenes und endogenes Cholesterin kreisen.

Zwischen der Menge des Nahrungs- und Blutcholesterins besteht kein absoluter Parallelismus. Das Blutcholesterin kann auch bei genügendem Angebot aus der Nahrung durch Thyreoidin vermindert werden. Dies wird wahrscheinlich dadurch bedingt, daß eine chemische Bindung zwischen Cholesterin und dem wirksamen Bestandteile des Thyreoidins eintritt, wobei Cholesterin chemisch umgesetzt wird. Ganz ähnlich wirken die Phosphatide auf das Blutcholesterin, wobei neben chemischen Umsetzungen des Cholesterins auch eine Lösung der Phosphatide im Cholesterin eine Rolle zu spielen scheint. Auf alle Fälle kreist das Cholesterin nicht unverändert im Blute, sondern ist einem Abbau zugängig. Jedoch wird nicht das ganze im Blute vorhandene Cholesterin angegriffen, sondern eine bestimmte Menge bleibt immer unverändert. Dies ist das stabile Cholesterin des Blutes. Nur die Menge, welche außer dem stabilen Cholesterin noch im Blute vorhanden ist, das labile Cholesterin, vermag zu reagieren.

Literatur.

Chalatow, S. S., Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. (Die Cholesterindiathese.) Jena, Gustav Fischer, 1922. **Chauffard, A.,** Guy Laroche et A. Grigaut. Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. Ann. de méd. Bd. 8, N. 3, 1920, S. 149. (Kongreßctlbl. Bd. 16, 1921, S. 313.) **Dieselben,** La cholestérinémie à l'état normal et pathologique. Ann. de méd. Bd. 8, N. 2, 1920, S. 69. (Kongreßctlbl. Bd. 16, 1922, S. 262.) **Groß,** Zum

Cholesterinstoffwechsel. Verh. d. Ges. f. inn. Med. 1921, S. 343. **Henes, Edwin.** The prognostic value of cholesterinemia in chronic nephritis. Arch. of int. med. Bd. 25, N. 4, 1920, S. 411. (Kongreßctlbl. Bd. 13, 1920, S. 125.) **Leupold, Ernst.** Cholesterinstoffwechsel und Spermiogenese. Zgl. Beitr. Bd. 69, 1921, S. 305. **Leupold, Ernst,** und **Bogendörfer, L.,** Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, 1922, S. 28. **Rothschild, M. A.,** Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. V. Der Cholesteringehalt des Blutes und einiger Organe im Hungerzustande. Zgl. Beitr. Bd. 60, 1915, S. 227. **Tietz, Lothar,** Ueber das Verhalten der Cholesterine im Blut und in den Nieren sowie über die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben bei Cholesterinurie. Frkf. Zeitschr. f. Path. Bd. 27, 1922, S. 353.

Zur Pathologie und Nosologie der Beriberi kleiner Nager.

Von **Dr. Berthold Kihn.**

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Im folgenden soll über Versuche berichtet werden, welche die Beriberi der Ratten und der Mäuse betreffen. Die Untersuchungen wurden auf Veranlassung Franz Hofmeisters unternommen und verfolgten vor allen Dingen anatomische Ziele. Über das Ergebnis dieser anatomischen Untersuchungen soll später an anderer Stelle gesprochen werden; heute sei ausschließlich einiges pathologisch und nosologisch Bemerkenswerte aus den Versuchen mitgeteilt.

Die Versuche an Ratten erfolgten in drei Reihen zu je 8 Tieren. Im allgemeinen wurde dabei die Versuchsanordnung beobachtet, wie sie Hofmeister (biochem. Ztschr. 1922) angegeben hat. Die Tiere wurden in große runde, 4 l fassende Gläser gebracht, auf deren Boden sich ein weitmaschiges Drahtgeflecht befand. Es empfahl sich, den Abstand desselben auf wenigstens 4 cm vom Boden des Glasgefäßes zu bemessen und die Ränder des Drahtes gegen das Glas gut abzudichten. Vor allem aber zeigte es sich erforderlich, die Maschenweite der Drahtunterlage und deren Kaliberstärke so zu wählen, daß einerseits ein regelmäßiges Durchtreten von Kot und Urin möglich war, andererseits unbequemes Sitzen der Tiere vermieden wurde. Bei zu nieder gewähltem Abstand des Drahtnetzes vom Boden und bei zu großer Maschenweite ließ sich beobachten, daß Tiere durch die Unterlage hindurch mit der Vorderpfote den am Gefäßboden angesammelten Kot und Urin erreichen können. Durch diese Koprophagie entsteht aber bekanntermaßen ein beträchtlicher Versuchsfehler, der sich in vorübergehendem Gewichtsanstieg und weniger akuten Krankheitsbildern äußerlich bemerkbar macht. Ob man in der Lage sein wird, diesen durch Koprophagie der Tiere bedingten Versuchsfehler gänzlich auszumerzen, erscheint auf Grund gemachter Beobachtungen recht zweifelhaft, selbst wenn man etwa die komplizierte Apparatur amerikanischer Autoren zum Aufbewahren und Füttern der Tiere anwendet. (Funk C, die Vitamine. 2. Aufl. 1922. S. 87.) Es zeigte sich nämlich, daß manche Tiere, deren Krankheitsverlauf ein besonders protrahierter zu sein schien, im Stadium gesteigerten Vitaminhungers bei der Defäkation den Kot direkt vom After abnahmen und alle Vorsichtsmaßregeln hinfällig machten. — Die benutzten Glasbehälter waren weiterhin mit massiven Metalldeckeln versehen, deren Poren so eng waren, daß ein Durchschlüpfen kleiner Fliegenarten völlig ausgeschlossen war. Die Behälter wurden täglich gut gereinigt und ausgetrocknet, ihr Standort befand sich abseits vom direkten Licht; Sonnenbestrahlung wurde durch 20 cm hohe Pappe vor der einen Seite der Behälter ausgeschaltet.

Als Versuchstiere dienten junge Albinoratten, welche alle den gleichen Eltern entstammten und demselben Wurf angehörten. Die Zucht der Tiere und ihre Beobachtung anderen zu überlassen, erscheint bei der Möglichkeit zahl-

reicher Irrtümer nicht ratsam. Die in den Versuch kommenden Tiere waren gerade abgesäugt, also möglichst jung. Die Forderung auf Verwendung möglichst junger Versuchstiere erhob schon Hofmeister, der an älteren, über 120 g schweren Tieren großenteils nur noch uncharakteristische und nosologisch monotone Krankheitsbilder sah. In den vorliegenden Versuchen schwankte das anfängliche Körpergewicht der Versuchstiere zwischen 30—60 g. Die männlichen Tiere sind in der Regel etwas schwerer und während der Insuffizienzzeit auch resistenter. Die Bestimmung des Körpergewichts erfolgte täglich, ebenso die der Nahrungsaufnahme. Jedoch läßt sich letztere bei der angegebenen Versuchsanordnung nur ungefähr schätzen, da manchmal Nahrung durch den Gitterbogen hindurchfällt. Hinsichtlich des Wertes der Körpergewichtsbestimmung bei der beschriebenen Versuchsanordnung ist den Erfahrungen Hofmeisters beizupflichten. Er betont die relative Abhängigkeit des Körpergewichts von der Nahrungsaufnahme und der Kotausscheidung. Es wurden infolgedessen auch bei den vorliegenden Versuchen Bruchteile von Grammen bei Feststellung des Körpergewichts unberücksichtigt gelassen. Diese Grenze dürfte jedoch eher zu niedrig als zu hoch bemessen sein.

Als Grundnahrung wurde verwendet: 1. Casein. Hamarsten, als hauptsächlichste Proteinquelle, in manchen Versuchen auch technisches Casein der Firma Lampe, Kaufmann u. Co. in Berlin, das sich durch seine gelbe Farbe als stark verunreinigt erwies und daher auf 130° C. in Autoklaven eine Viertelstunde erhitzt wurde. Da es jedoch auf Grund neuerer Arbeiten als wahrscheinlich gilt, daß die Ausnutzbarkeit des Proteins nach dem Erhitzen bei so hohen Temperaturen eine geringe ist, wurde an Stelle des erhitzten technischen Caseins das „Casein für Nährzwecke" der Firma Lampe, Kaufmann u. Co. verwendet, welches sich als praktisch B-vitaminfrei und durch seine relative Billigkeit empfahl.

2. Reine Reisstärke des Handels.

3. Reines Kokosfett (Palmin). Bei der Verwendung tierischer Margarinearten zeigte es sich, daß dieselben hochgradig durch den Faktor B und A verunreinigt sind und zur Erzielung von Insuffizienzkrankheiten sonach ungeeignet waren. Auch vor den sonst käuflichen Margarinearten des Handels ist in dieser Hinsicht zu warnen; selbst leicht gelbliches Aussehen des Pflanzenfettes muß stets den Verdacht auf Verunreinigungen, resp. Beimengung von Färbemitteln (Hühnereigelb u. a.) erwecken.

4. Anorganische Salze. Als Salzgemenge wurde entweder das Hofmeistersche, von Osborne und Mendel angegebene (Journ. of. biolog. chemist. 37, 1919, 372) verwendet, oder es wurde Hundekuchen und Hafer zu gleichen Teilen nach dem Vorgange von Hopkins (Stepp, klin. Wochenschr. 22) verascht.

Als Träger des Faktors A kam frischer Lebertran der Pharmakopoe zur Verwendung. Außerdem wurde Brunnenwasser gegeben.

Die fernere Zubereitung der Nahrung geschah in der Weise, daß zunächst 22 g Casein, 50 g pulverisierter Stärke, 13 g flüssiges Pflanzenfett, sowie 5 g des Salzgemenges zusammengegeben und unter Zusatz von 10 ccm Lebertran und 50 ccm destillierten Wassers solange kräftig gemischt wurden, bis der dünnflüssige Brei etwas erstarrte und die Konsistenz eines Teiges annahm. Die Nahrung wurde täglich frisch bereitet und in reichlicher Menge als Futter vorgelegt, nachdem sie zu Würfeln oder Kugeln verarbeitet worden war. Die Herstellung des Salzgemenges geschah gänzlich nach den Vorschriften Hofmeisters: In eine geräumige Schale kommen 56 g Zitronensäure, 206 g offizineller Phosphorsäure, 107 g konzentrierter Salzsäure und 2,6 g konzentrierter Schwefelsäure. In diese Säuremischung gibt man 68 g Calciumcarbonat, 0,01 g Jodkali, 0,04 g Mangansulfat, 0,12 g Natriumfluorid, 0,01 g Kalialaun und 3 Tropfen offizineller Eisenchloridlösung. Das Gemenge wird eingedampft auf dem Wasserbade und getrocknet. Da es stark hygroskopisch ist, muß für zweckentsprechende Aufbewahrung Sorge getragen werden.

Die Versuchstiere nahmen bis zu ihrem Tode hinreichende Nahrungsmengen auf und zeigten etwa in der dritten bis vierten Woche deutliche Insuffizienzsymptome. Indessen schien es geraten, späterhin die dargebotene Nahrung auf Grund theoretischer Erwägung in einigen Beziehungen zu modifizieren. Einmal zeigte es sich, daß die Tiere schon

nach einiger Insuffizienzzeit von einer Woche einen stark veränderten, kieselsteinharten Kot entleerten, und es wurde bei der Sektion verendeter Tiere beobachtet, daß die ganzen unteren Darmabschnitte angefüllt waren mit ebensolchen sehr derben Kotballen, die perlschnurartig aufgereiht lagen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte schon frühzeitig entzündlich veränderte Mukosa, so daß sich der Verdacht als begründet erwies, es könnte sich hier um Erscheinungen handeln, welche jüngst von Osborne und Mendel, Funk (l. c.), Aron (Monatsschr. für Kinderhkde. 1915, 13, 359), Mc Collum und Davis (Journ. of biol. chem. 1915, 20, 415) als koprostatische beschrieben worden sind. Um diesem Mißstande abzuhelfen, wurde dem Nahrungsgemenge fein zerzupftes dickes Filtrierpapier zugesetzt, welches 12^h in fließendem Wasser gewaschen und mit Alkohol und Äther extrahiert wurde. Es wurden hiervon 5 Prozent der Gesamtnahrung zugegeben. Gewisse Bedenken erhoben sich weiterhin gegen die Verwendung der Reisstärke als alleiniger Kohlehydratquelle; es wurde deshalb die Menge der Reisstärke auf 40 g vermindert und statt dessen 10 g Dextrin zugesetzt. Unter Umständen wurde noch Rohrzucker oder weißer gepulverter Kandiszucker in der von Hofmeister (l. c.) angegebenen Menge beigegeben. Die so modifizierte Zusammensetzung der Nahrung erwies sich praktisch als gut geeignet, obgleich sie keineswegs als Typus gelten kann. Die Insuffizienzzeit war dabei — gegenüber den Versuchen Hofmeisters, welche stark protrahierte Krankheitsbilder erzeugten — wesentlich verkürzt und betrug im Mittel 4—6 Wochen bis zum Eintritt des Todes.

Was die Bewertung des auf solche Weise erzeugten Krankheitsbildes anlangt, so muß wohl als wahrscheinlich gelten, daß es sich hier um eine Insuffizienz handelt, deren Symptome vor allem auf Mangel des Faktors B (und D?) hindeuten. Es fragt sich aber ferner, ob nicht gewisse Veränderungen des Knochensystems auf partiellen A-Mangel zu beziehen wären, denn es scheint auf Grund neuerer amerikanischer Literatur wahrscheinlich, daß Kalzium und Phosphat in entsprechendem Verhältnis gegeben werden sollen; ist das der Fall, so kommen die Tiere mit einer verhältnismäßig geringen Menge von Vitamin A aus. Ist dagegen entweder ein Überschuß von Kalzium oder ein solcher von Phosphat vorhanden (oder, was das gleiche ist, ein entsprechendes Defizit jeweils des anderen Stoffes, also von Phosphat bzw. Kalzium), so muß die zur Verhütung von Knochenstörungen notwendige Menge an A sehr viel größer sein. (W. Stepp.) — Die Rolle des Faktors C für den Organismus der Ratte ist bislang als ziemlich nebensächlich bezeichnet worden. Hierfür scheinen hauptsächlich die von der experimentellen Pathologie gewonnenen Tatsachen zu sprechen, welche über einen Rattenskorbut noch wenig Sicheres bieten. Es steht indessen trotzdem zu erwägen, ob das Fehlen gewisser relativ grober anatomischer und klinischer Symptome an einem Insuffizienzbild den Schluß zuläßt, daß ein Nahrungsfaktor für den betreffenden Organismus physiologisch belanglos ist. Es wäre unter Umständen denkbar, daß beispielsweise zur anatomischen Charakterisierung des experimentellen Skorbuts die Gefäßläsionen anderer Organe (etwa des Nervensystems) ein viel feineres, aber weniger auffallendes Reagens abgeben als die Läsionen in der Gegend der Gelenke, Knochen und Schleimhäute, nach denen der Skorbut gewöhnlich festgestellt wird. Es berechtigt eben der Nachweis der augenfälligsten anatomischen Veränderungen noch nicht dazu, daß am

gleichen Orte auch das **f r ü h e s t e** und das **t y p i s c h e** anatomische Merkmal der Krankheit gesucht wird.

Es ließe sich wohl gegen eine derartige Beweisführung einwenden, daß der Anatom bis heute, abgesehen von Veränderungen des Knochensystems, der Schleimhäute, Zähne und gewisser innerer Organe, wenig andere auffallende Befunde beim experimentellen Skorbut kennt. Dem ist entgegenzuhalten, daß vergleichend anatomische Untersuchungen hierüber und der Versuch einer anatomischen Trennung der einzelnen Krankheitsbilder bei Nahrungsinsuffizienz leicht zu gegenteiligen Resultaten führen könnten.

Es ist sonach die Annahme gerechtfertigt, die vorliegende Insuffizienzkrankheit als eine Störung zu bezeichnen, die vor allem, aber nicht ausschließlich, auf Mangel des Faktors B beruht. — Es seien im folgenden nun einzelne prägnante Symptome der Krankheit beschrieben.

Bei Betrachtung der Gewichtskurve der Tiere ergibt sich zunächst, daß dieselbe mit ziemlicher Konstanz verläuft. Figur 1 zeigt die Gewichtskurven dreier gleichalteriger Tiere des gleichen Wurfes. Die In-

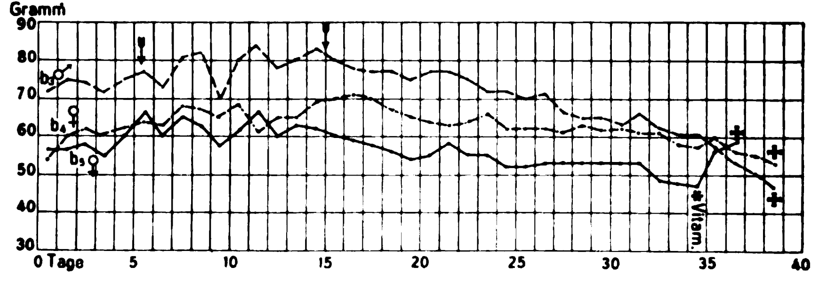


Fig. 1.

suffizienzzeit betrug danach annähernd 40 Tage bis zum Tode. Es läßt sich weiterhin ersehen, daß dies Körpergewicht in den ersten Tagen der Insuffizienz noch langsam steigt. Etwa vom 5. Tage ab folgt aber ein Stadium tiefer Remissionen (amphibolisches Stadium), welches ungefähr vom 15. Tage ab von einem steten langsamen Gewichtsabfall gefolgt ist, der bis zum Tode anhält. Die Deutung des amphibolischen Stadiums der Körpergewichtskurve ist schwierig und wohl nur an der Hand einer genauen Kurve der Nahrungsaufnahme möglich. Vielleicht ist eine etwas befriedigende Erklärung durch die Versuche **O s b o r n e s** (New-York state Journal july 21) gegeben. Aus denselben ist ersichtlich, daß die Kurve der Nahrungsaufnahme etwa nach 5—7 Tagen der Insuffizienz treppenförmig abfällt, während zu dieser Zeit das Körpergewicht, grob betrachtet, immer noch im Anstieg begriffen ist. Kommt nun noch hinzu, daß die Nahrungsaufnahme unregelmäßig, vor allem, was sich gut beobachten läßt, der Appetit mangelhaft wird, so kann das Resultat solch entgegengesetzter Faktoren sehr leicht ein stark remittierender Verlauf der Körpergewichtskurve sein. — Die klinischen Erscheinungen der Rattenberiberi sind im allgemeinen ziemlich monoton. Es lassen sich hier zwei Formen unterscheiden, die relativ gut gegen einander abgegrenzt sind: eine spastisch-ataktische Form und eine stumme paralytische Form. Der letztere Typus endet fast stets letal und ist therapeutisch schlecht zu beeinflussen, zumal die Krankheitssymptome von kurzer Dauer sind.

Die vorher gesunden und kräftigen Tiere werden schon nach einigen Tagen auffallend ruhig. Beim Hochheben mittels einer Pinzette zeigen sie eine eigenartige Steifigkeit, die Extremitäten werden weit abgestreckt gehalten und wenig zur Abwehr bewegt. Dann setzt rasch eine auffallende Abmagerung ein, welche die Tiere immer hinfälliger werden läßt. So hängen sie dann, an einer Pinzette hochgehoben, förmlich in ihrer Haut, wie in einem Sack, der Kopf wird geneigt und die Extremitäten eng an den Körper angezogen, wobei die Zehen faustartig gekrümmt werden. (Fig. 2.) Äußerlich fällt das eigenartig furchtsame und schreckhafte Verhalten der Ratten auf, die beim Anfassen laut klagen, ohne sich viel zur Wehr zu setzen. Unter diesen Symptomen findet man die Tiere dann 1—2 Tage später tot im Behälter. Der frühzeitige letale Ausgang und die anatomische Untersuchung läßt den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß die an der stummen Form erkrankenden Beriberiratten wohl stets irgend welchen Komplikationen erliegen, welche die Vollentwicklung der wirklichen Beriberisymptome verhinderten. Als solche Komplikationen ließen sich sehr häufig nachweisen doppelseitige, besonders die Unterlappen befallende Bronchopneumonien und schwere nekrotisierende Enteritis des gesamten Darmsystems vom Magen abwärts, unter besonderer Bevorzugung des Dickdarms, resp. Mastdarms. Seltener sind Veränderungen des Herzmuskels in Form fettiger Degeneration oder solche der Nieren als akuter Nephritis mit rundzelligen Infiltraten zu beobachten. Die spastisch-ataktische Form der Rattenberiberi ist hingegen der bei weitem häufigste Typus. Sie ist jedoch vielfach nicht voll entwickelt, so daß die Symptome uncharakteristisch bleiben. Man sieht im letzten Drittel der Krankheit spastische Paresen, vor allem der hinteren Extremitäten, ataktische Störungen, die beim Klettern der Tiere über abschüssige und schmale Gegenstände manifest werden. (Fig. 3 und 4.) Vereinzelt treten auch Zwangsbewegungen auf, die sich in ruckweisem Rückwärtslaufen, sowie in Rotation um die gelähmten hinteren Extremitäten manifestieren. Mit ziemlicher Konstanz zeigt sich ferner bei jungen Männchen ein Priapismus, der gewöhnlich schon früh, eventuell in der ersten Krankheitswoche auftritt und bis zum Tode anhält. Ulzerationen des Penis und Exkoriationen am Schweif können ihn begleiten. Ganz zum Schluß findet man allenthalben grobe Wackelbewegungen der Tiere. Der Gang wird zunehmend unsicherer und das Bewußtsein ist getrübt. Die Sensibilität ist herabgesetzt, Untertemperaturen und tiefe Cyanose folgen, bis das sich lange hinziehende letale Stadium erreicht ist und der Tod in Buckelstellung erfolgt. Alle diese Erscheinungen, der Priapismus ausgenommen, setzen nun ziemlich spät, frühestens in der zweiten Hälfte der Insuffizienzzeit ein. Bei näherem Zusehen findet man aber schon bald, nach einigen Tagen, auch eigenartige Frühsymptome der Rattenberiberi. Die Tiere werden schon nach etlichen Tagen wählerisch mit dem Futter. Es wird von allen Seiten benagt und mehr, als dies sonst zu geschehen pflegt, wird es im ganzen Käfig zerstreut. Hie und da sieht man starken Durst. Fluchtversuche sind häufig. Dann werden die Tiere, etwa nach 8 Tagen, ruhiger. Die Nahrungsaufnahme ist regelmäßig und hinreichend und die Tiere schlafen den größten Teil des Tages. Dieses Schlafbedürfnis steigert sich im Verlauf der folgenden Woche. Man bemerkt eine gesteigerte Reaktion auf alle äußeren Reize, vor allem auf Geräusche. Sehr beachtenswert erschien die Schlafstellung der Tiere in dieser Periode. Während das gesunde, mit vitaminhaltiger Kost ernährte Tier sich bald an die etwas rauhe Unterlage beim Schlafen gewöhnt und die Ruhestellung so einnimmt, daß es den Kopf gegen die Hinterpfoten nähert, wobei es auf den Flanken ruht, einen lockeren Knäuel bildet und den Kopf am Unterkiefer und den Backen unterstützt, läßt das vitaminkranke Tier ganz anderes sehen. Auch hier formiert das Tier in der Schlafstellung einen, gewöhnlich vom Lichte abgewendeten Knäuel. Doch ist dieser viel enger geschlossen. Der Kopf wird maximal der hinteren Körperhälfte genähert und gibt

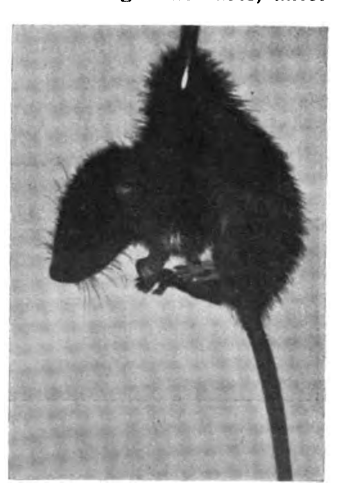


Fig. 2.

zugleich die tiefste Stelle der Unterstützungsfläche ab. Er wird zwischen die hinteren Extremitäten vielfach tief vergraben und die Stirne dient als Stützpunkt. So sehen die Tiere in ihrem gesteigerten Bestreben, eine möglichst geringe Körperoberfläche zu haben, äußerlich wie eine Kugel aus und es ereignet sich manchmal, daß die Ratte in der Tendenz, den Kopf möglichst tief zu senken und ihn recht eng gegen den Schwanzansatz anzuschließen, das Gleichgewicht verliert und sich überschlägt. In der 3. und 4. Woche sind die Tiere wieder mobiler. Es setzen um diese Zeit die eingangs beschriebenen Symptome ein. Die Gefahr der Koprophagie scheint hier am größten zu sein.

Alles in allem läßt sich immerhin Funk (Die Vitamine, Bergmann, Wiesbaden 1922) recht geben, welcher das Krankheitsbild der Rattenberiberi monoton nennt. Wenn man sich nun aber nach Kunstgriffen umsieht, um etwa latente akute Symptome auszulösen, so gelingt dies bald bei Anwendung ähnlicher Manipulationen, wie sie zur Erzeugung des akuten Beriberianfalles der Taube angewendet werden und die bekanntlich darin bestehen, daß man die Vögel an den Flügeln mehrmals schwingt oder daß man sie an den Füßen faßt und im Kreise herumschleudert. Es setzt bei Anwendung solcher Reize bei Tauben unmittelbar der akute Beriberianfall ein, wobei die Tiere den Kopf weit in den Nacken verbiegen, die Augen verdrehen und unter tonischer Anspannung aller Extremitäten plötzlich im klonischen Stadium heftig mit den Flügeln



Fig. 3.



Fig. 4.

schlagen und wie eine Kugel davonrollen. Eine direkte Anwendung des gleichen Prinzips auf Beriberiratten mißlingt. Bei entsprechend weit entwickeltem Krankheitsbild gelingt jedoch die Auslösung ganz akuter Beriberisymptome durch langsames Hin- und Herpendeln der Tiere am Schweif. Das gesunde Tier widersetzt sich dieser Prozedur in der Weise, daß es sich ziemlich bald bis zur Schwanzwurzel in die Höhe windet und nun unter lautem Klagen heftig in die Branchen der fixierenden Pinzette beißt. Das nicht vitaminkranke, aber sonst leidende Tier hängt mit vereinzelten Ruderbewegungen schlaff nach abwärts, wenn es am Schwanzende hochgehoben wird. Zwingt man etwa ein gesundes Tier, während es am Schweife hochgehoben wird, durch entsprechende Belastung zu hängender Lage und schwingt das Tier, so ist diese Manipulation ebenfalls ohne nennenswerten Effekt. Anders das B-insuffiziente Tier. Es versucht zunächst, wie die gesunde Ratte, emporzuklimmen und Abwehr zu leisten. Ist es jedoch nicht mehr dazu fähig und wird dies durch entsprechende kräftige Pendelbewegungen verhindert, so fängt das Tier schon nach mehreren Sekunden urplötzlich an, auf das lebhafteste freihängend zu rotieren. Es geschieht dies in der Weise, daß der Schweifansatz gegen Rumpf und Kopf einen stumpfen Winkel bildet. Dieses Rotieren dauert unter Umständen erheblich lange an und wird mit großer Muskelkraft geleistet. Werden die Tiere, während sie rotieren, plötzlich

zur Erde gelegt, so sieht man nun den eigentlichen Beriberianfall: kontinuierliche Drehungen im Kreise nach einer Seite, Reitbahnbewegungen begleitet von bohrenden Bewegungen des Kopfes und Rückwärtslaufen. Vielfach sieht man auch Tiere, die sich wie eine Rolle nach einer Seite 20—25 mal fortwälzen, bis das akute Stadium ausgeglichen ist und die Tiere wieder zu laufen vermögen, humpelnd und unsicher, mit gekrümmtem Rücken und gesenktem Kopfe. — Eine eigenartige Störung, wie sie nur bei einem einzigen Tiere bis jetzt beobachtet wurde, sei noch erwähnt. Ein junges weibliches Tier von etwa 60 g zeigte schon in der ersten Woche der Insuffizienzzeit eine beträchtliche Verdrehung des Kopfes nach der linken Seite, wobei die rechte Gesichtshälfte nach aufwärts blickte und die Spitze der Schnauze schräg nach vorwärts und aufwärts gerichtet war. Die Störung verzögerte sich mit der Länge der Insuffizienzzeit und hielt bis zum Tode an. Sie erinnerte an Läsionen des horizontalen Bogenganges. Der anatomische Befund darüber steht noch aus.



Fig. 5.



Fig. 6.

Die eben geschilderten Krankheitszeichen der Rattenberiberi fordern erneut zu einer Erklärung auf sowie zu einer Lokalisation vom neurologischen Standpunkte aus. Daß beides schwierig gelingt und vieles überhaupt nur im Bereich des Wahrscheinlichen bleibt, braucht nicht weiter erörtert zu werden. Es ist aber letzten Endes ein solches Eingeständnis von größerem Nutzen für eine weitere Erkenntnis, wie der Versuch, bloßen Spekulationen zur Anerkennung zu verhelfen. Die Symptome der Taubenberiberi haben so mannigfaltige und widersprechende Deutungen gefunden, daß es unterlassen werden muß, hier einzelnes auszuführen. Es darf aber im allgemeinen schon der groben Betrachtung klar sein, daß die bei tierischer Beriberi auftretenden Störungen vorzugsweise Hirngebiete betreffen, welche das Kleinhirn, die Haube, den roten Kern und möglicherweise das Labyrinth umfassen. An dieser von F. Hofmeister (Klin. Wochenschr. 1922, März, Heft 11) neuerdings vertretenen Ansicht möchte der Verfasser auf Grund anatomischer Erwägungen und vergleichend-neurologischer Schlüsse festhalten. Wenn Shimazono (Arch. f. Psych. 1914) bemerkt, daß am Vogelgehirn überall, also durch Läsion beliebiger Stellen, z. B. auch des Großhirns, sogenannte Kleinhirnsymptome auszulösen seien, so muß dem wohl entgegengehalten werden, daß Kleinhirnsymptome nicht nur bei der Beriberi der Vögel auftreten, sondern auch bei Säugetieren. Es läßt sich außer-

dem experimentell auf das leichteste nachweisen, daß Shimazonos Behauptung jeder Grundlage entbehrt. Tauben zeigen bei Läsion des Vorderhirns sehr prägnante Symptome, wenn der Insult mit entsprechender Vorsicht gesetzt wurde, und es ist dabei von Zwangsbewegungen, Opistotonus u. a. nicht die Rede. Ebenso ist die Behauptung von Kimura (Mitteil. a. d. pathol. Inst. d. Univers. zu Sendai 1920) unbedingt zurückzuweisen, welcher Autor von den „Verhungerungssymptomen der Nackenstarre“ bei Taubenberiberi spricht. Er führt damit die Zwangsbewegungen, den Opistotonus auf Inanition zurück. Daß bei Tauben im Verlauf von Inanition Kleinhirnsymptome vom Aussehen der Beriberierscheinungen auftreten könnten, dafür fehlt jeder experimentelle Nachweis. Die Symptome, an denen Tauben bei Inanition oder Unterernährung durch Kalorienmangel zugrunde gehen, sind gänzlich uncharakteristisch: Unbeweglichkeit, Schwäche, Abmagerung und allgemeine Prostration ist alles, was zu sehen ist. Zudem hat Hofmeister (Erg. d. Physiologie, hsg. v. Asher und Spiro 1918) schon vor Jahren nachgewiesen, daß sich von auffallenden und entwickelten „Symptomen“ beim Hunger überhaupt nicht sprechen läßt, und er hat dies eingehend begründet.

Was sich über die Symptomatologie der Taubenberiberi und der Rattenberiberi sagen läßt, dürfte etwa folgendes sein:

1. Die Symptome, die bei der sogenannten Beriberi auftreten, sind tatsächliche Beriberierscheinungen und nicht Inanitionssymptome. Sie sind aber keineswegs spezifisch, also nur bei diesem Krankheitsbild vorkommend. Nager ebenso wie Tauben sind ganz allgemein bei Vergiftungen, Stoffwechselstörungen, sehr zu Krämpfen geneigt.

2. Die Symptome lassen vor allem an Schädigungen obengenannter Bezirke denken. Dafür sprechen nicht nur experimentelle Erfahrungen, sondern auch gewisse anatomische Tatsachen, die vom Verfasser kürzlich veröffentlicht wurden (Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. Bd. 75, 1922).

3. Es erscheint ziemlich zwecklos, nach einer Kongruenz anatomischer Veränderungen mit klinischen Symptomen bei der experimentellen Beriberi zu suchen. Der Ort schwerster anatomischer Schädigung muß mit klinischen Erscheinungen nur sehr bedingt in Zusammenhang gebracht werden. Er braucht vor allem, worauf bereits hingewiesen wurde, nicht der Ort der primären Schädigungen zu sein.

4. Neuerdings werden die Symptome der Tauben- und Nagerberiberi auf Störungen des Gasstoffwechsels in den nervösen Elementen zurückgeführt, und namhafte Chemiker haben sich für diese Anschauung eingesetzt. Sie kommen indessen wohl nicht viel weiter als auch der Anatom in diesem Punkte kommt. Man findet anatomisch schon frühzeitig eine hochgradige venöse Stase in fast allen Organen, vor allem im Zentralnervensystem. Daß eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes den Gasstoffwechsel außerordentlich erschwert, ist also naheliegend und wohl die erste physiologische Folge dieser mangelhaften Zirkulation.

5. Es ist daran zu denken, daß die Erscheinungen der Tauben- und Nagerberiberi, soweit sie nicht peripherer Natur sind, mit Zirkulations-

störungen in der Schädelhöhle in Zusammenhang gebracht werden könnten. Hierfür spricht, daß die ersten und augenfälligsten Veränderungen das Gefäßsystem im weitesten Sinne betreffen, ferner die Tatsache, daß brüske Manipulationen, welche geeignet sind, den flüssigen Schädelinhalt zu vermehren (Schwingen der Tiere) die Beriberisymptome steigern und daß dieselben sofort oder nach kurzer Zeit aufhören, wenn die Tiere wieder in horizontale Lage zurückversetzt werden. Auch die Tatsache, daß bei gewissen Formen menschlicher Beriberi Stauungspapille und Liquorüberdruck bekannt ist, läßt ähnliches vermuten.

6. Über die Lokalisation anderer nicht nervöser Symptome bei der Nagerberiberi lassen sich wohl nur Vermutungen anstellen. Der Priapismus kann ebenso spinal bedingt sein etwa durch Läsion der Haubenregion. Nachdem aber, wie leicht zu zeigen ist, das Gefäßsystem in der Gegend des Hirnstammes und der Allocortex besonders sinnfällige und vor allem früh einsetzende Störungen in seiner Zirkulation zeigt, mag der letzteren Annahme der Vorzug gegeben werden.

7. Es liegt nahe, gewisse Haltungsanomalien der Beriberiratten etwa in Beziehung zu setzen zu der sogenannten Faceacheposition der Skorbut-Meerschweinchen und sie als Schmerzabwehrreaktionen zu deuten. Es scheint indessen fraglich, ob diese Annahme sich einwandfrei beweisen läßt, denn die Sensibilität ist bei Beriberiratten schon relativ bald herabgesetzt und sie macht einer ängstlichen Scheu Platz, die mit Schmerzabwehr nicht zu verwechseln ist. Am Schlusse der Krankheit fehlt beinahe jede Empfindung. Auch bei skorbutkranken Meerschweinchen ist sie im letzten Stadium sehr gemindert, vorher aber sicher nicht merklich erhöht.

Es seien hier noch einige Bemerkungen über die Beriberi der Mäuse angefügt. Vorliegende Beobachtungen stützen sich dabei auf ein Material von 20 Tieren. Sie wurden großenteils mit dem gleichen Futter wie die Ratten genährt, es zeigte sich aber schon bald ein relativ höherer Zuckerzusatz nötig, um das Futter den naschhaften Tieren mundgerecht zu machen, ohne sie gleichzeitig damit zu überfüttern. Denn es läßt sich sehr leicht beobachten, daß Mäuse große Zuckerquantitäten auch bei suffizienter Kost auf die Dauer schlecht vertragen. Die Symptome, unter denen die Tiere etwa in der 3. Woche erkrankten, waren nicht sehr charakteristisch: die Mäuse verwildern und beschmutzen sich, Haare fallen aus und das Fell wird struppig. Nach einigen Tagen setzen zunächst schlaffe Paresen ein. Es können aber auch Krampfanfälle und Spasmen mit hochgradiger Hypertonie des Schweifes hinzukommen, wie die beigegebenen Abbildungen beweisen (Figur 5 u. 6). Unter Abmagerung und ataktischen Störungen erfolgt in der 4.—5. Woche der Tod in Buckelstellung. Die cerebralen Veränderungen, wie sie vom Verfasser bei Ratten beschrieben wurden, lassen sich auch bei Mäusen nachweisen, und zwar bei protrahierten Krankheitsbildern häufiger, als bei akuten, eine Erfahrung, die neuerdings auch an Ratten gemacht werden konnte. Ebenso gelingt es sehr leicht, in den letzten 4—5 Tagen der Krankheit einen ähnlichen Anfall auszulösen, wie er bei Beriberiratten beschrieben wurde, und zwar kann er auf die gleiche Weise demonstriert werden wie dort. Sehr erleichtert wird das pendelnde, kräftige Hin- und Herschwingen der Tiere am Schwanzende dadurch, daß Mäuse in gesundem Zustande nicht am eigenen Körper emporklimmen und sich lebhaft zur

Wehr setzen, wenn sie in Hängelage gebracht werden. Sie führen, am Schweifende hochgehoben, großenteils feine Ruderbewegungen aus, wenn sie gesund sind. Im entsprechenden Stadium der Insuffizienz kann dagegen das Tier durch Pendeln in lebhafte Rotation versetzt werden, deren Schnelligkeit auffällt. Am Boden, in horizontaler Lage, wurden in einigen Fällen Rotations- und Wälzbewegungen ausgeführt, die schon nach mehreren Minuten wieder ausgeglichen waren.

Beiträge zur Frage der toxischen Leberdystrophie.

Von **M. R. Bonsmann** und **E. Kratzeisen.**
(Aus der inneren Abteilung und dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Mainz.
Leiter: J. Hürter und G. B. Gruber.)

Das früher allgemein als „akute gelbe Leberatrophie" bezeichnete Krankheitsbild der toxischen Leberdystrophie ist in den letzten Jahren für den, der eine größere Zahl von Krankheitsfällen zu sehen in der Lage war, ein ziemlich geläufiges geworden. Vor dem Kriege war es sehr selten und es ist recht wahrscheinlich, daß es bald wieder seltener wird, jedenfalls scheinen die Erfahrungen der letzten Monate dafür zu sprechen. Aus diesem Grunde dürfte es wohl gerechtfertigt erscheinen, in der Zeit gehäuften Auftretens das Bild zu fixieren und die Klärung schwebender Fragen zu versuchen.

Gleichzeitig mit der Vermehrung der toxischen Leberdystrophie haben wohl die meisten Kliniker eine Häufung der Ikterusfälle beobachtet, und wir möchten noch besonders darauf hinweisen, daß es sich gerade um eigenartig langdauernde, schwere Gelbsucht handelte, bei der wir klinisch oft den Eindruck hatten, als könne sie jeden Tag in die schweren Erscheinungen der Leberatrophie übergehen. Diese letztere Tatsache hat denn auch die Autoren (Eppinger, Géronne, Minkowski und andere) veranlaßt, die früher angenommene Entstehungsweise des sogenannten katarrhalischen Ikterus fallen zu lassen und fließende Übergänge vom benignen Ikterus zum Ikterus gravis der akuten Leberatrophie anzunehmen. Wir beobachteten hier am städtischen Krankenhause 15 Fälle von Leberatrophie. Über 11 derselben wird nachfolgend in Einzelheiten berichtet.

Was zunächst das klinische Bild der toxischen Leberdystrophie anbelangt, so gilt auch heute noch Frerichs klassische Schilderung. Sie wird aber durch Befunde der letzten Zeit ergänzt.

Bei den mehr subakut verlaufenden Formen kommt es nach neueren Erfahrungen (Umber, Strauß u. a.) nicht so selten zu einem mehr oder weniger starken Ascites, der im Beginn, besonders, wenn der Ikterus noch nicht hochgradig ist, zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen kann. In den von G. B. Gruber bereits veröffentlichten Fällen unseres Gesamtbeobachtungsmaterials sind 2, welche durch Ascites bei subchronischem bis chronischem, rückfälligem Verlauf der Leberdystrophie ausgezeichnet waren. Nun kommt noch unser Fall 8 hinzu, dessen Beurteilung hinsichtlich der Wassersucht aber etwas

schwierig ist, da die Leber der luetischen Patientin auch durch eine wohl von der Leberatrophie unabhängigen Cirrhose befallen war.

Koliken, die von einer Reihe von Autoren (Umber, Strauß, Pel) beobachtet wurden und die mehrfache Veranlassung zur Laparotomie gaben, hat G. B. Gruber in einem Fall erwähnt. Dieser Fall ist in unserer heutigen Arbeit Nr. 7 wieder aufgeführt. Die Empfindlichkeit der Lebergegend auf Druck war übrigens in allen Fällen vorhanden, zum Teil recht erheblich, so daß die Kranken selbst im Koma aufstöhnten. Gerade beim verkleinerten Organ muß man aber wohl mit Mackenzie annehmen, daß nicht die Leber selbst, sondern eine hyperästhetische, oberflächliche Reflexzone die schmerzauslösende Gegend ist.

Der Ikterus war meist stark und zwar allgemein. Nur in einem Fall bevorzugte er den Oberkörper, in einem weiteren war er ziemlich leicht.

Den Befund von Leuzin und Tyrosin im Harn konnten wir in drei Fällen nachweisen. Eine konstante Beziehung zur Schnelligkeit des Ablaufs der Krankheit konnten wir nicht finden. Wir möchten aber dem Nachweis dieser Aminosäuren eine entscheidende Bedeutung für die Diagnose nicht beimessen. Abgesehen davon, daß sie in einem großen Prozentsatz der Fälle nicht zu finden sind, kommen sie auch bei einer Reihe von anderen Erkrankungen vor. (Vgl. Géronne.) Wir selbst konnten sie bei 2 ganz leicht verlaufenen Fällen von sogenanntem katarrhalischen Ikterus (Männer von 28 und 32 Jahren) wiederholt feststellen. Dieser letztere Befund dürfte übrigens beweisen, daß beim sogenannten katarrhalischen Ikterus auch bereits ein erheblicher Zerfall von Lebergewebe stattfindet und daß damit die Einbeziehung dieses Krankheitsbildes mit zur toxischen Leberdystrophie nicht unberechtigt ist.

Die cerebralen Erscheinungen der toxischen Leberdystrophie sind dieselben, wie wir sie bei der Leberinsuffizienz im allgemeinen, im besonderen auch bei der Cirrhose im Endstadium zu sehen gewöhnt sind: Es ist fast ein „Vertieren“. Mehrfach kamen bei uns außerordentlich heftige Aufregungszustände, Angriffe auf den Arzt, Beißen usw. vor, weshalb einige Kranke zunächst auf die psychiatrische Abteilung eingeliefert wurden. In einem Fall war während der Benommenheit doppelseitiger Babinski und Fußklonus vorhanden, ohne daß die Autopsie eine gröbere organische Erkrankung des Zentralnervensystems ergab. Über histologische Veränderungen des zentralen Nervensystems solcher Kranker hat kürzlich Kirschbaum berichtet.

Auf ein meiner Ansicht nach zu wenig gewürdigtes Symptom möchte ich kurz hinweisen: Es ist ein ganz charakteristischer Geruch, auf den Prof. Hürter am Krankenbett regelmäßig aufmerksam zu machen pflegt. Es ist dies der Geruch der Leberinsuffizienz überhaupt, wie er also auch bei vorgeschrittenen Cirrhosen vorhanden ist: eigenartig süßlich, an Leuchtgas erinnernd. Bei der Leberdystrophie war in unseren Fällen der Mundgeruch ganz besonders intensiv, so daß man ihn schon beim Betreten des Zimmers wahrnehmen konnte. Beim gewöhnlichen sogenannten katarrhalischen Ikterus haben wir ihn nie konstatiert, während er bereits in frühen Stadien der Leberatrophie feststellbar war. Wir möchten ihm daher in differential-diagnostischer Hinsicht eine gewisse Bedeutung zusprechen. Sein Vorhandensein bei einem Ikterus dürfte den Fall von vornherein als ernst stempeln.

Die Prognose aller unserer Fälle von Leberdystrophie war durchaus schlecht, wir haben keinen einzigen Kranken — auch nicht außerhalb dieser Zusammenstellung — genesen sehen. Wir müssen für unser Material leider den „mort sans phrase“ nach Pel unterschreiben. Vielleicht hätte aber mancher unserer letzthin beobachteten Ikteruscatarrhalisfälle, besonders aber auch einiger luetischer Kranken, die wir auf der Abteilung von Oberarzt Hugo Müller mit beobachten konnten, bei der Probeexcision eine Leberdystrophie ergeben.

Ausgang in cirrhotische Prozesse, wie ihn Strauß annimmt, sahen wir nur im Fall 8. Die übrigen Ikteruskranken haben auch bei längerer Beobachtung nichts gezeigt, was auf Schrumpfungsprozesse in der Leber hätte bezogen werden können.

Bezüglich der Ätiologie der toxischen Leberdystrophie ist zunächst wesentlich, daß die Anamnese des Patienten naturgemäß oft sehr große Lücken aufweist. Der Kranke ist bei der Aufnahme bereits mehr oder minder benommen und die Angaben der Angehörigen sind noch unsicherer als die der Erkrankten selbst.

Die Mehrzahl der Forscher steht wohl heute auf dem Standpunkte, daß nur wenige Gifte allein, wie Phosphor, Arsen, das der Amanita phalloides (M. B. Schmidt) in einer vorher gesunden Leber das Bild der toxischen Dystrophie erzeugen können, das in vorgeschrittenem Zustande der schweren akuten gelben Leberatrophie gleicht — auch was die Histologie der Leber betrifft. Ihre Histopathogenese mag allerdings etwas anderes sein (G. Herxheimer). Die meisten Schädlichkeiten (Gifte, Infektionen), die man für die Entstehung verantwortlich gemacht hat, können ihre verheerende Wirkung erst entfalten, wenn sie eine disponierte Leber treffen.

Unter den vorbereitenden Momenten hat man in erster Linie an Infektionskrankheiten gedacht. Nach Kraus ist die Leber als Ausscheidungsorgan für viele Bakterien, Typhusbazillen, Pneumokokken, Spirochaeten, Tuberkelbazillen anzusehen. Aus unserem Material können wir für diese Anschauung nur wenig Positives beibringen. Nur im Fall 8 halten wir nach der Anamnese und der positiveren Serumprobe Lues für sehr wahrscheinlich, in Fall 11 für wohl möglich.

Von kurz voraufgegangenen Infektionskrankheiten ist uns nur bei Fall 7 bekannt, daß im Beginn der Erkrankung eine Angina bestand. Die eigenartige Schwere des Allgemeinzustandes und der eintretende Ikterus veranlaßten den behandelnden Arzt aber schon früh zur Einweisung ins Krankenhaus, wo sich alsbald das Bild der Cholangie mit Koliken anschloß. (Vgl. diesen Teil bei G. B. Gruber.)

Von Giften, die zu der Erkrankung disponieren können, ist wohl in erster Linie an Alkohol zu denken. Wir haben nur eine Potatrix aufzuweisen. Daß Alkohol nicht mehr in Betracht kommt, ist wohl aus dem Überwiegen der Frauen (9 zu 2 Männern!) zu erklären. Von anderen Giften, besonders auch solchen aus der Sprengstoffindustrie, die von anderer Seite beschuldigt sind, haben wir keinen Anhaltspunkt, obwohl wir von einer hiesigen Entladungsstation viele Vergiftungen mit Sprengstoffen eingeliefert bekamen.

An sonstigen begünstigenden Bedingungen wird die Gravidität angeführt. Daß die Leberfunktion in der Schwangerschaft oft beeinträchtigt ist, beweist die häufig positive Laevuloseprobe. Wir haben nur

eine Gravida aufzuweisen. Von den übrigen Frauen hatten 4 geboren. Daß in der Gravidität eine Disposition zur Leberdystrophie gegeben ist, dürfte nicht ganz von der Hand zu weisen sein. Dafür spricht ja auch der Befund jener Leberveränderungen bei Eklamptischen.

Auch Ikterus in der Vorgeschichte als Zeichen einer früher vorhandenen Leberschädigung muß als Erklärung für eine spätere leichtere Anfälligkeit des Organs berücksichtigt werden. Wir haben dafür zwei Fälle (6 und 9); bei ersterem können wir die einzelnen Schübe des Zerfalls ganz genau am Auftreten der Gelbsucht jedesmal verfolgen.

Man hat fernerhin die quantitativ und qualitativ ungenügende Kriegsnahrung (Ehrmann denkt u. a. auch an Lupinen und Wicken) für die Disposition beschuldigt. Dafür spricht ja auch, daß in neutralen Ländern: Skandinavien (Géronne) und Schweiz (Stähelin) keine Vermehrung der Leberdystrophie gemeldet wird. Da meist nicht unmittelbar im Anschluß an den Krieg die Häufung der Erkrankung auftrat, so ist natürlich die Entscheidung über die Richtigkeit dieser Ansicht wesentlich erschwert. Früher schlechter Allgemeinzustand kann inzwischen wesentlich gebessert sein und umgekehrt. Immerhin spricht die Tatsache, daß 7 unserer Fälle zwischen 17 und 24 Jahren, 2 weitere in den 30er Jahren waren, und daß die meisten auch zur Zeit der Behandlung noch in dürftigem Ernährungszustand sich befanden, dafür. Während des Krieges befanden sich diese Personen gerade in den Entwicklungsjahren, in denen Unterernährung für das im Hunger bezüglich des Gewichts labilste Organ nicht gleichgültig sein dürfte.

Unsere Kenntnis über die auslösenden Momente, die auf dem vorbereiteten Boden den Anlaß zu der schweren Erkrankung geben können, ist noch recht dürftig. Dietrich meint, daß sie aber sehr geringgradig sein können.

An Giften ist neuerdings dem Salvarsan, früher auch dem Hg eine große Schuld beigemessen worden. Wir haben dafür keinen beweisenden Fall und stehen mit G. B. Gruber auf dem Standpunkt, daß die Salvarsantherapie nach dem Kriege enorm zugenommen hat und daß es deshalb nicht verwunderlich ist, wenn sich bei dieser Erkrankung auch Leute finden, die mit Salvarsan behandelt sind.

Sehr wichtig für unsere Fragestellung ist die Mitteilung von Zieler und Birnbaum, die in zwei Fällen sehr schnell nach intravenöser Yatrenbehandlung Leberdystrophien auftreten sahen. Kausch beobachtete das Krankheitsbild nach Genuß verdorbenen Sardinenöls, Gutstein nach Filmaronöl, Herxheimer erwähnt es nach Theacylon und Naphtol. Wir haben in unseren Fällen vergeblich nach solchen vielleicht vorausgegangenen Behandlungsmethoden geforscht.

Umber ist der Ansicht, daß in allen Fällen von Leberdystrophie ein Infekt der Gallenwege vorliege, entweder eine Angiocholose oder eine Cholangitis. In dieser Frage habe nicht der pathologische Anatom allein, sondern der Kliniker das letzte Wort. Anamnestisch und klinisch hat sich aber uns nichts für die Annahme einer derartigen Gallenwegstörung ergeben.

Nur einige Worte zur Therapie:

Die neueren Forschungen, die Ikterus catarrhalis und toxische Leberdystrophie in eine kontinuierliche Reihe bringen, sind für die Behandlung nicht gleichgültig. Es handelt sich bei der letzteren Erkrankung nun nicht mehr — wie nach Frerichs Annahme — um ein unabwendbares Schicksal, sondern wir

sehen, eine mehr oder minder schnelle Entwicklung einer Erkrankung, der sich die Leber durch ausgedehnte Regenerationen oft mit Erfolg zu erwehren sucht. Heilungen kommen hier, wie Hart meint, viel häufiger vor, als wir uns vorstellen. In diesen Kampf hoffen wir bisweilen, wenn der Untergang nicht allzu rapide vor sich geht, erfolgreich eingreifen zu können.

Prophylaktisch werden wir einen jeden sogenannten Ikterus catarrhalis von vornherein sehr sorgfältig behandeln, die Leber durch Ruhe und Entlastung schonen und den Fall lange in Beobachtung behalten, insbesondere, wenn es sich um Frauen, oder gar Schwangere handelt, wie schon Hoppe-Seyler fordert. Nachdem Kraus auf die Bedeutung der N.-Retention aufmerksam gemacht hat, ist auch diesem Punkt größere Bedeutung beizumessen. Mit Medikamenten wird z. Z. wenig zu erreichen sein. Kleine Dosen von Bayer 205 wurden bei einem allerdings schon weit vorgeschrittenen Fall ganz ohne Erfolg angewandt.

Bei Lues sah Umber vom Salvarsan Gutes. Wir haben es nicht anwenden mögen, da von anderer Seite davor gewarnt wird. Jod und Novasurol haben wir bei unserem luetischen Fall ohne Effekt gegeben. Vielleicht sind die durch Hugo Müller in Deutschland inaugurierten Wismuthpräparate, die nach unseren Erfahrungen weit milder wirken, die wir aber bei der in Rede stehenden Erkrankung noch nicht anwenden konnten, für die Behandlung aussichtsvoll.

Im Folgenden sei auf die einzelnen Fälle näher eingegangen:

Fall 1. 20j. ♀ V. K.

Patientin wird in schwer komatösem Zustande eingeliefert. Es besteht starker Ikterus, der Urin kann nur durch Katheter gewonnen werden und ergibt ein positives Resultat auf Leucin und Tyrosin. Zucker, Eiweiß usf. waren nicht vorhanden. 24 Stunden nach ihrer Aufnahme Exitus. Anamnestisch war von ihren Angehörigen festzustellen, daß Patientin immer gesund gewesen ist, bis vor 8 Tagen. Damals erkrankte sie plötzlich heftig an dauerndem Erbrechen und intensiver Gelbsucht im Anschluß an „Aufwischen von Erbrochenem". Seit 2 Tagen ist Patientin bewußtlos.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) ergab eine hochgradige Leberatrophie (1000 g) bei mäßiger Milzhypertrophie (350 g). „Die Leber ist sehr klein und erreicht mit ihrem unteren Rande nicht den Rippenbogen. Die Oberfläche ist glatt, das Parenchym weich, schlaff, eigentümlich matschig. Auf dem Schnitte hat das Gewebe eine merkwürdige Farbe, gelbbraun bis braunrot, mit eigentümlichen dunklen, fast schwarzroten Einsprengungen. Die Läppchenzeichnung ist nur noch an einzelnen Stellen deutlich zu erkennen, an anderen ist sie verwaschen, unscharf, an anderen wieder ist sie überhaupt nicht zu erkennen."

Im Leichenurin ist Leucin und Tyrosin stark positiv nachweisbar. Als Nebenbefunde sind Magenulcera und Duodenalnarben zu verzeichnen.

Im histologischen Bild ist die Läppchenstruktur der Leber völlig verwischt. Es finden sich nur einzelne Inselchen und Bruchteile von Bälkchen der einzelnen Leberläppchen; die Kerne dieser Parenchymteile sind fast nicht mehr färbbar. Das Strukturgewebe ist gequollen. Bei Sudanfärbung tritt die Läppchenstruktur deutlicher hervor. Man sieht dann auch, daß die peripheren Teile relativ am besten erhalten sind. Das interstitielle Gewebe ist vielleicht in geringem Grade reicher an lymphoiden Zellen, als sonst. Bilder, die an vermehrte Gallengänge, Gallengangwucherungen oder regressiv veränderte gallengangähnliche Bildungen, hervorgegangen aus Leberzellbalken, erinnerten, sind nicht vorhanden. Außerordentlich reichlich finden sich krümelige Niederschläge im Zellprotoplasma, manchmal in Form von unregelmäßigen drüsigen Gebilden, manchmal in Form von grünlichen Tropfen. Bei sehr starker Vergrößerung erkennt man auch vereinzelte Reticuloendothelzellen von grünlich-schwarzen Krümelchen und Körnchen erfüllt. Die Färbung nach Eppinger zur Klarstellung der Gallenkapillaren, lieferte nur da und dort kleine, höchst unregelmäßige Abschnitte; im wesentlichen ließ sie keine Kapillaren darstellen.

Ergebnis: Es handelt sich um eine ganz akute Degeneration und Nekrobiose der Leber ohne Regenerationserscheinungen.

Fall 2. 22j. ♀ F. F.

Vor 8 Tagen erkrankte Patientin plötzlich an einem allgemeinen Ikterus mit Erbrechen. Im Laufe ihrer Erkrankung traten Erregungszustände auf. Bei der Aufnahme starke motorische Unruhe, Gelbfärbung der Haut und der sichtbaren

Schleimhäute. Daneben war außerdem eine leichte Vergrößerung der Leber festzustellen, die aber im Laufe des Krankenlagers mehr und mehr abnahm. Unter zunehmender Benommenheit tritt allmählich der Tod ein.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) fand statt 14 Stunden p. m. Sie ergab eine sehr kleine Leber und bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen. Die Leber (750 gr) war außerordentlich klein in allen Dimensionen. Die Oberfläche war glatt, das Parenchym auffallend weich, braungelb mit undeutlicher Läppchenzeichnung und zahlreichen punktförmigen, meist subkapsulär gelegenen Blutpunkten. Im Leichenurin Leucin und Tyrosin stark positiv.

Histologische Untersuchung: Die Läppchenzeichnung ist ganz in Verlust gegangen. Man sieht bei Betrachtung mit Lupen die vollkommen aus dem Verband gelösten, anscheinend vom Zentrum zur Peripherie fortschreitend degenerierte Leberzellen. Ihre Kerne sind vielfach völlig geschwunden, z. T. nur noch schattenhaft erhalten. Verhältnismäßig deutlich erkennt man jedoch noch am Rand der Glissonschen Dreiecke zahlreiche sublobuläre Gallengänge, auf welche sich dieser Untergang nicht erstreckt hat. Ein Teil dieser Gallengänge zeigt einen etwas kernigen Verlauf, jedoch kann von Knospungen oder Wucherungen der Gallengänge nicht gesprochen werden. Vollkommen erhalten zu sein, scheint das feine Lebergerüst. Die Kupferschen Sternzellen sind vielfach mit schwarzen bis grünbraunen kleinen Krümelchen vollkommen erfüllt. Bei Färbung nach Eppinger zur Darstellung der Gallenkapillaren ist es trotz gut zustande gekommener Kontrollpräparate am normalen Material nicht geglückt, an den Resten der völlig zerrütteten Leberzellbälkchen Gallenkapillare nachzuweisen.

Fall 3. 24j. ♀ M. M.

Patientin wird in benommenem Zustande, schwanger eingeliefert. Anamnestisch war festzustellen, daß sie schon einmal geboren hatte (ebenfalls unehelich). Im übrigen war sie nie krank gewesen. Vor 3 Wochen plötzlich mit Erbrechen und Gelbfärbung erkrankt. Die Untersuchung ergab keinen nennenswerten Befund. Die Leber ist deutlich unter dem Rippenbogen fühlbar. Nach 10 Tagen klinischer Beobachtung tritt Koma und klonische Krämpfe auf und plötzlich auch die Ausstoßung einer Frucht im 5. Monat. 4 Stunden später Exitus. Die Leber ist während der Erkrankung deutlich kleiner geworden und erreicht nicht mehr den Rippenbogen.

Die Autopsie (Professor Gruber) läßt außer einem frisch puerperalen Uterus eine deutliche Verkleinerung der Leber erkennen (780 gr). „Die Leber ist schlaff, von gescheckter Farbe, graurot bis gelbbraun. Im rechten Lappen finden sich daneben blaurote Flecken. Auf dem Schnitte ist das Gewebe siennafarben, die Zeichnung stellenweise gut erkennbar, stellenweise verwaschen.“ Im Leichenurin fanden sich Leucin und Tyrosin. Wassermannsche Reaktion im Leichenblut negativ. Ein Ascites bestand nicht.

Die histologische Untersuchung ergibt bei schwacher Vergrößerung ein sehr schwer zu übersehendes Leberbild. Die charakteristische Läppchenstruktur ist verloren gegangen. Man sieht nur mehr Reste der Läppchen. Die Reste liegen meist fern von zentralen Venen. Sie lassen dann und wann noch ihre Leberzellennatur erkennen und sind im Sudanpräparat mit rotgelben Tröpfchen erfüllt. Eine Vermehrung von gallengangähnlichen Formationen ist nirgends zu erkennen. An manchen Stellen liegen zwischen oder in den Zellen graugrüne Krümelchen und Tropfen, vermutlich Gallenstoffe. Eine stärkere entzündliche Infiltration, etwa des Glissonschen Gewebes fehlt vollkommen. Mittels der Eppingerschen Färbung ist es nicht gelungen, in den relativ besterhaltenen Zellkomplexen Gallenkapillare festzustellen. Es handelt sich um eine sehr akute Degeneration des Leberparenchyms, die im wesentlichen am stärksten ausgesprochen ist in den zentralen Läppchenabschnitten. Jedoch hat sie auch die peripheren Teile der Läppchen nicht verschont. Zu regenerativen Erscheinungen ist es nicht gekommen.

Fall 4. 22j. ♀ R. M.

Die Patientin will seit 8 Tagen an Appetitlosigkeit und allgemeinen Krankheitsgefühl leiden. Lues wird negiert. Die Untersuchung ergibt hochgradigen Ikterus bei leichter Temperatur, leicht vergrößerte Leber, die druckschmerzhaft ist. Lungen und Herz o. B. Die Milz ist nicht zu fühlen. Im Urin Gallenfarbstoff +. Im Laufe des 6tägigen Krankenhausaufenthaltes nimmt die Leber deut-

lich an Größe ab (klinisch feststellbar). Anfangs kann noch perkutorisch eine Leberdämpfung nachgewiesen werden. Kurz vor dem Exitus ist auch diese nicht mehr nachweisbar.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) wurde 14 Stunden p. m. vorgenommen. Dabei fand sich ein allgemeiner hochgradiger Ikterus, eine große weiche Milz, eine kleine atrophische Leber (1000 g). „Die Leber ist sehr klein, ihr unterer scharfer Rand verschwindet völlig unter dem Rippenrand. Die Oberfläche ist glatt, braunrot und rostbraun gefleckt. Das Parenchym ist weich, von Läppchenzeichnung ist nichts mehr zu erkennen, dagegen ist die fleckförmige und unregelmäßige Färbung noch deutlich zu erkennen."

Histologisch: Die Läppchenzeichnung ist vollkommen in Verlust gegangen. Man kann nur um die Zentralvenen herum ein von Blut ziemlich stark erfülltes, z. T. auch kollabiertes, im allgemeinen radiär angeordnetes Gefäßnetz erkennen, dessen Kapillarwandzellen größtenteils erhalten sind. Viele amorphe, körnige, ziemlich grobe schwarz-grüne Niederschläge zeichnen dieses Gebiet aus, in dem sich auch vereinzelte Plasmazellen und lymphoide Zellen vorfinden. Gegen die Peripherie dieser ehemaligen Läppchenbezirke finden sich sehr viele gallengangähnliche Bildungen, welche sehr, sehr eng und gewunden sind und eine Menge gleichgestellter deutlicher Kerne erkennen lassen. Bei Färbung mit Sudan III zeigen diese Bildungen stärkste Verfettungen. Im Sudanpräparat fallen nur mehr recht wenig Gallengänge auf, d. h. epitheliale Schlauchbildungen, ohne Einlagerung von Fettröpfchen. Hier zuzufügen ist noch, daß der Grad der Leberveränderung im verschiedenen Abschnitt etwas verschieden ist. Während an manchen Stellen noch größere Läppchenteile erhalten sind, also der vom Zentrum der Läppchen ausgehende Prozeß noch nicht soweit vorgeschritten ist, lassen andere Teile überhaupt kaum mehr Bestandteile der Leberläppchen erkennen. Die Eppingersche Gallenkapillarfärbung versagte vollkommen.

Fall 5. 62j. ♀

Patientin ist seit 4 Wochen krank und zwar erkrankte sie mit Ikterus, der seither dauernd zunahm; seit 14 Tagen traten Schmerzen im Abdomen hinzu und es kam zur Erscheinung von „dicken" Füßen. Aber erst seit 4 Tagen ist sie bettlägerig, seit 2 Tagen benommen. Die Familienanamnese ist völlig belanglos, speziell Lues wird negiert. Auch die klinische Untersuchung der Brustorgane ergibt außer einem leisen systolischen Geräusch über dem Herzen keinen krankhaften Befund. Die Untersuchung des Abdomens läßt außer einem mäßigen Ascites und doppelseitigen reponiblen Leistenbrüchen nichts Abnormes feststellen. Milz und Leber sind nicht zu palpieren, perkutorisch erweisen sie sich als stark verkleinert. Der Stuhlgang ist unregelmäßig, angehalten und gallig gefärbt. Kein Blut ist in demselben zu finden. Patientin läßt den Urin unter sich, im Katheterurin Urobilin und Gallenfarbstoffe ++. Tyrosin und Leucin werden nicht gefunden. Unter zunehmendem Marasmus Exitus.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen), die 4 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab eine hochgradige Atrophie der Leber (900 g), schweren allgemeinen Ikterus, Ödeme und Stauungsorgane. Allgemeine mäßige Atherosklerose mit beginnenden Schrumpfnieren; als direkte Todesursache wurde eine Pneumonie des rechten Unterlappens der Lunge mit schwerer Bronchitis und Tracheitis festgestellt. Ein Ascites bestand nicht!

Die histologische Untersuchung der Leber läßt nur noch notdürftig einen Läppchenbau erkennen. Um die Zentralvenen herum sind die Leberzellen vollkommen zugrunde gegangen, die peripheren Bälkchenabschnitte sind zum Teil zusammengesintert, teils in der Form gut erhalten, aber schlecht färbbar. Sie zeichnen sich durch Überladungen mit Fettkörnchen aus. Das Gefäßgerüst der Läppchen ist sehr stark gequollen und zeigt ebenfalls nur sehr schlechte Kernfärbbarkeit. Besser gefärbt sind die Glissonschen Dreiecke. Sie lassen ganz mäßig Lymphocyten wahrnehmen, Leukocyten fehlen. Eine Vermehrung von Gallengängen oder gallengangähnlichen Formen ist nicht vorhanden.

Ergebnis: Es handelt sich offenbar um eine nicht sehr schwere und kurzfristige degenerative Lebererkrankung ohne alle Zeichen einer Regeneration.

Fall 6. 41j. ♂ K. V.

Aus der Anamnese des Patienten ist zu entnehmen, daß er im Felde einen Paratyphus überstanden hatte. 1919 litt er an Ikterus und war 6 Wochen in Be-

handlung, 1 Jahr später trat erneut Gelbsucht auf, die sich 6 Monate später wiederholte. 3 Monate darauf erneut ein Anfall von Ikterus. Jedesmal war diese Hautverfärbung hartnäckiger und schwerer zu beseitigen. Vor 3 Wochen begann die jetzige Erkrankung. Er wurde wieder gelb. Da aber dieses Mal eine Auftreibung des Leibes hinzutrat, suchte er das Krankenhaus auf. Die klinische Untersuchung ergab einen schweren Ikterus und hochgradigen Ascites. Im Urin stets Albumen und einzelne Zylinder. Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus wurde die Leber deutlich kleiner. Nach dreiwöchentlichem Krankenlager Exitus.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen), die 5 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab eine subchronische Leberatrophie mit hochgradigen Stauungsorganen, frische Endocarditis mitralis und aortica verrucosa. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Die Leber ist stark verkleinert, sehr derb, von eigentümlich gelbbrauner bis gelbgrüner Farbe. Die Läppchenzeichnung sehr undeutlich.

Die histologische Untersuchung ergab Übersichtsbilder von der Leber; sie lassen keinen typischen Läppchenbau erkennen. Man sieht nur Inseln von Lebergewebe, deren Läppchenbau wie verwirrt erscheint. Ein Teil der Zellen dieser Läppchen ist stärkst gelblich gefärbt und läßt einen Ausguß der Gallenkapillaren mit Gallenzylinder erkennen. Die Zentralvenen sind als solche nicht mehr zu erkennen. Die peripheren Zellsäulen sind vielfach komprimiert, z. T. auseinander gedrängt. Dies ist die Folge der Einwucherung eines Bindegewebes, das außerordentlich reich an Gallengängen erscheint. Auch zeigt dieses Gewebe reichliche, aber ungleiche Einstreuung von lymphoiden Zellen. Auch Austritte roten Blutes in dieses Gewebe sind in der Umgebung von Blutgefäßen oft zu bemerken. An kapillaren Gefäßen ist das Gewebe reich, macht es doch stellenweise den Eindruck eines Granulationsgewebes. An manchen Stellen ist die Galle selbst in wohlgebildeten Gallengängen als zylindrische Ausfüllmasse zu erkennen. Zahlreiche gallig gefärbte Bröckelchen finden sich an anderen Stellen in dem gewucherten Gewebe zwischen den Resten des Leberparenchyms. An manchen Stellen des Lebergewebes sind Leberzellen erkennbar, welche frei von galliger Einlagerung sind. Gelegentlich erscheinen kleine Gallengänge in solche Zellsäulen überzugehen. Mitosen können nirgends wahrgenommen werden. Das Bindegewebe um die Glissonschen Dreiecke ist verdichtet.

Fall 7. 20j. ♀ V. A.

Die Patientin will vor etwa 10 Wochen einen starken Schmerzanfall in der rechten Oberbauchseite gehabt haben. Vor 8 Tagen Angina, dann soll sich Gelbsucht, begleitet von Appetitlosigkeit und Ekelgefühl entwickelt haben. Lues wird negiert. Im bierbraunen Urin findet sich mit 2 Ausnahmen kein Urobilin. Selten aber heftig auftretende Schmerzen lassen auf das Vorhandensein von Gallensteinen schließen, daher Probelaparotomie: Gallenblase und Gallengang sind frei von Steinen. Aus der Drainage des Ductus hepaticus entleert sich etwas Galle. Am nächsten Tage tritt der Tod ein.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) fand 18 Stunden p. m. statt. Hierbei fand sich neben einem schweren Ikterus, eine septische Milz, und chondrodystrophische Knochenverkrümmung. Die Leber (650 g) ist außerordentlich klein, schlaff und intensiv rotbraun verfärbt mit helleren und dunkleren unregelmäßigen Einsprengungen. Die Oberfläche ist glatt, das Parenchym zeigt nur noch undeutliche Läppchenzeichnung.

Die histologische Untersuchung ergab eine schwere Störung des Leberbildes. Man sieht bei Haem-Eosin- und Sudanfärbung, daß fast in allen Läppchen die zentralen Bälkchenanteile nicht mehr vorhanden sind. An ihrer Stelle sieht man sehr viele Zellkerne, auch deutlich erkennbare Endothelzellen und intakte Kapillare. Man sieht dort Kupfersche Sternzellen, welche mit einem schwarzgrünen Pigment in feinerer und gröberer Weise beladen sind. Gröbere schwarzgrüne Tröpfchen und wurstförmige Gebilde finden sich gelegentlich in etwas perifer gelegenen Zellbälkchen der Leberläppchen. Diese periferen Läppchenteile zeigen bei Sudanfärbung erhebliche Einlagerungen feintröpfigen Fettes in das Protoplasma. Die Kerne der Leberzellen sind sehr deutlich ausgeprägt. Von diesen deutlichen Zellen zu völlig undeutlichen, schollig zerfallenen sind alle Uebergänge vorhanden. Ferner erkennt man in der Peripherie zahlreicher Leberläppchen zylindrische Anordnungen von Zellen mit mehr aneinander gestellten Kernen, welche an Gallengänge erinnern und welche andererseits einen direkten Uebergang in Leberbälkchen erkennen lassen.

Das große Glissonsche Gewebe ist von zahlreichen lymphocytenartigen Zellen und auch von Plasmazellen recht stark durchsetzt. Was die Gallengänge anbelangt, welche sich in den Dreiecken des Stützgewebes befinden, so zeigen sie keine Wandveränderung, die etwa an Cholangitis denken ließe. Leukocytäre Infiltrationen wurden nicht gesehen.

Die Färbung nach Eppinger versagte vollkommen.

Ergebnis: Es liegt eine nicht gan zakute, schwere Nekrobiose und Degeneration des Lebergewebes vor, welche zentral in den Läppchen begonnen hat. Zeichen der Regeneration sind nicht vorhanden, wohl aber finden sich gallengangähnliche Bildungen, die, da sie keine Verfettung zeigen und ausgezeichnete Kernfärbung aufweisen, wohl nicht als atrophische, degenerierte Leberbälkchen, sondern eher als regenerative Erscheinungen anzusprechen sind.

Fall 8. 32j. ♀ K. Cl.

Anamnestisch war festzustellen, daß Patientin vor Jahren eine antisyphilitische Kur mitgemacht hatte. Nach dieser Kur hatte sie noch 2 Fehlgeburten. Sie lebte mit einem Wirt zusammen, trank viel Alkohol und war fortgesetzten Mißhandlungen ausgesetzt. Vor 4 Wochen erkrankte sie plötzlich an Ikterus im Anschluß an einen Fußtritt gegen den Unterleib. Die klinische Untersuchung ergab eine deutliche scharfkantige, allgemeine Leber vergrößerung neben einem starken Ikterus und Ascites. Die Milz ist ebenfalls zu palpieren. Die Venen des Bauches sind deutlich und stark erweitert. Im Urin kein Leucin und Tyrosin.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) ergab außer einem balgradigen Ikterus eine allgemeine starke Hypertrophie der Leber in allen Dimensionen (3580 gr). Die Milz ist ebenfalls leicht vergrößert; Ödeme, Ascites und Pleuraergüsse bestehen. Die Oberfläche der Leber ist völlig glatt, ihr unterer Rand überragt den Rippenbogen um handbreit. Das Parenchym ist derb, fest mit deutlicher Läppchenzeichnung von eigentümlicher grünlicher Farbe, mit einzelnen rotbraunen Einsprengungen, die knopfförmig vorspringen und so daß der Querschnitt leicht höckerig erscheint. Im Leichenurin kein Leucin und Tyrosin. Die Wassermannsche Reaktion im Leichenblut ist stark positiv.

Es handelt sich histologisch um ein sehr kompliziertes Bild. Neben den Zeichen einer weitgehenden Umbaubildung finden sich Partien des Gewebsunterganges. Diese Teile lassen um die Zentralvenen ein von Blutzellen und von Zelldetritus erfülltes Feld von unregelmäßiger Gestalt erkennen. Am Rande dieser Felder liegen gallengangähnliche Schlauchbildungen und Bälkchen, die sich jedoch durch Einlagerungen von sudanophilen Fettropfen in das Protoplasma als Leberbälkchenbildungen feststellen lassen. Manchmal gehen sie über in echte Gallengänge, die völlig frei von Fetteinlagerungen erscheinen. Zweifellos sind die Gallengänge stark vermehrt, zellreich. Der Zellreichtum ist bedingt durch Einstreuung vieler lymphoiden und Plasmazellen. Leukocyten fehlen. Einzelne der Zellen des Gerüstes erscheinen ebenfalls von kleinsten sudanophilen Tröpfchen erfüllt. Völlig planlos gebaute Knoten und Pakete eines Lebergewebes, das nur da und dort annähernde Läppchenstruktur erkennen läßt, wechseln mit diesen atrophischen Partien ab. Hier handelt es sich um große, ziemlich gleichmäßige Zellen mit hellem Protoplasma, das frei von Fettröpfchen ist, und durchsichtige wohlstrukturierte Kerne. Verfettungen fehlen hier. Manchmal sind kleine Inseln solch unregelmäßigen neugebauten Lebergewebs abgetrennt und liegen mitten im verödeten Lebergebiet. Gelegentlich sieht man auch wie aus einem Gallengang oder Gallengängen heraus wohlerhaltene, schöne Leberzellen zu wachsen scheinen, die frei von Fettröpfchen sind. Man erkennt sie bei Haem-Eosinfärbung am hellen rosa Farbton, man erkennt sie ferner an der Zunahme des Protoplasmas, wohl auch an einer Zunahme des Kerns, wohl endlich daran, daß die Bildungen nicht mehr eine absolut streng einreihige Epithelreihe in der Wandung eines Kanals darstellen.

Bei Färbung mittels der Eppingerschen Methode konnten in den wieder hergestellten umgebauten Leberläppchen da und dort der Verlauf der Gallengangkapillaren erkannt werden. Dagegen war es nicht möglich, in den Resten der atrophischen Lebergewebsinseln der regenerierten Partien auch nur annähernd Gallengangkapillaren zur Darstellung zu bringen. Es sei noch bemerkt, daß fein verstärkte Niederschläge in dem Gitterwerk der atrophischen Leberteile

einen blau-schwarzen Ton annahmen. Ferner, daß die Wandung mancher Zentralvenen verändert und etwas gequollen aussah.

Ergebnis: Es handelt sich offenbar um eine recht lang dauernde degenerative Erkrankung der Leber, die auf der einen Seite einen völligen Untergang des Parenchyms, auf der anderen Seite eine weitgehende Regeneration mit Umbau erkennen ließ. Der Nachweis von Regenerationsprozessen aus Gallengängen ist an diesem Material durchaus nachweisbar.

Fall 9. 17j. ♂ B. K.

Patient ist völlig benommen. Vor 8 Wochen wurde er zum ersten Male „gelb", ohne daß eine Ursache festzustellen gewesen wäre. Nach einigen Tagen gingen die Erscheinungen wieder zurück. Vor 6 Tagen zum zweiten Male gelb geworden, auch hierfür war keine Ursache festzustellen, am folgenden Tage war Patient benommen. Der Urin geht unwillkürlich ab. Die klinische Untersuchung läßt nur eine starke Verkleinerung der Leber erkennen, 1—2 Finger über dem Rippenbogen. Im Urin kein Leucin oder Tyrosin. Ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben, tritt der Exitus ein.

Die Autopsie (Dr. Kratzeisen) ergibt eine starke Atrophie der Leber (900 g), daneben zahlreiche Ecchymosen im Magen. „Die Leber in allen Dimensionen auffallend klein, die Oberfläche glatt, das Parenchym rötlich-gelb bis braunrot verfärbt, dazwischen einzelne Herde von dunklerer Farbe unregelmäßig verteilt." Im Leichenurin kein Leucin oder Tyrosin. Wassermannsche Reaktion im Leichenblut negativ.

Die histologische Untersuchung ergibt eine Leber mit — man kann wohl sagen — gänzlicher Nekrose des Parenchyms, dessen Zellen noch eine gewisse Läppchenanordnung erkennen lassen, aber völlig dissoziiert sind. Es ist nicht möglich Zellstrukturen oder Kerne zu erkennen. Vermutlich ist das eine Folge der etwas spät ausgeführten Sektion. Gallengangwucherungen oder dergleichen kann man nicht erkennen. In den Maschen des Leberparenchyms ist reichlich Blut ergossen.

Ergebnis: Es handelt sich um eine völlige, schwerste Dystrophie des ganzen Leberparenchyms, über dessen Einzelheiten ein Schluß leider nicht möglich ist.

Fall 10. 20j. ♀ V. M.

Patientin erkrankte plötzlich vor 10 Tagen an einem schweren Ikterus, der unter Vermehrung der Schwäche dauernd zunahm. Seit 24 Stunden ist sie bewußtlos. Die übrige Anamnese ist völlig belanglos. Bei der ersten Untersuchung wird an den Brustorganen kein krankhafter Befund erhoben. Die Leber ist klein, nicht palpabel, perkutorisch verkleinert. Die Milz ist nicht vergrößert. Kein Ascites ist nachweisbar. Im Urin reichlich Gallenfarbstoff, kein Tyrosin oder Leucin. Ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben, stirbt die Patientin 24 Stunden nach ihrer Aufnahme. Die Autopsie, 12 Stunden nach dem Tode, ergibt eine sehr kleine Leber (640 g). Die Milz nicht vergrößert, kein Ascites. H. P. 263.

Die histologische Untersuchung der Leber ergab eine gewisse Unordnung. Der gleichmäßige Läppchenzusammenhang fehlt, neben unregelmäßigen, großen, durch zentrale Venen ausgezeichnete Läppchen, durch ihre Zellbalkenanordnung erscheinende Parenchymhaufen, welche besonders große, helle Zellen mit deutlichem, bläschenförmigem Kern aufweisen. Manchmal gehen solche Zonen direkt über in zentral gelegene Abschnitte von läppchenförmigen Gebilden, welche keine deutlichen Strukturverhältnisse der Zellen erkennen lassen. Die Kerne sind hier vielfach verschwunden, der Zelleib ist von grünlichen Krümelchen erfüllt, manchmal ist der Kern sehr groß, unscharf, der Balkenverband der Zellen ist vollkommen zerstört. Die Kapillarendothelien und Kupferschen Sternzellen von Krümelchen dicht erfüllt. In gleicher Färbung sieht man in dieser Zone zahlreiche zylindrische und wurstförmige Gebilde, welche mitten durch das Plasma der Leberzellen hindurchziehen. Zum Teil sind sie schwarz-grünlich verfärbt. Solche Gebilde, die ganz bizarre und ästige Formen haben können sind auch in den besser erhaltenen Leberzellen vorhanden und finden sich in kleinen Gallengängen außerhalb der Läppchen. Es handelt sich hier sicherlich um Gallengerinnsel. Das interstitielle Gewebe ist vermehrt und reichlich durchsetzt von Zellen, welche ihrem Aussehen nach Lymphocyten sein können, auch Leukocyten

mit polymorphen Kernen sind vorhanden. Die Infiltration reicht vom Glissonschen Gewebe aus in die Peripherie der Leberläppchen hinein. Man sieht vielfach in ihrer Form an Gallengänge erinnernde, teils mit Lumen versehene Bälkchen oder Kanäle innerhalb dieser Infiltration liegen. Man kann alle Übergänge zwischen ihnen und typischen Gallengängen feststellen. Manchmal gelingt es gallige Massen in diesen Zellen bzw. im Lumen zwischen diesen Zellen wahrzunehmen. Fettfärbung mit Sudan läßt eine feintropfige Verfettung der innersten dissoziierten Zellen der Leberläppchen erkennen, während die wohl erhaltenen Leberzellen nur sehr wenige Fettröpfchen aufweisen. Die gallengangähnlichen Gebilde am Rande der Läppchen, deren Lumen von Gallenzylindern erfüllt sind, erscheinen frei von sudanophiler Substanz. Die Färbung nach Eppinger nach Gallengangkapillaren ist nur zum Teil geglückt, und zwar nur in den peripheren, besser erhaltenen Teilen der Leberläppchen bzw. in den unregelmäßigen Zellsäulen, welche in Rosettenform abseits von eigentlichen Leberläppchen anzufinden sind. In den zentralen Läppchenteilen mit den vielen Gallenzylindern waren Gallenkapillare nicht darzustellen. Schnitte von der Leberoberfläche zeigen eine Verdickung der Kapsel, deren subseröse Zonen durch Bindegewebe stark vermehrt ist. Diese Züge vereinigen sich mit dem zweifellos verbreiterten Bindegewebsstrom des Glissonschen Gewebes. Subseröse Lymphocyteninfiltrate sind vorhanden. An manchen Stellen ist die Kapsel stark gerunzelt und gekörnt. Man sieht innerhalb der Höckerchen einzelne Reste von Leberparenchym.

Ergebnis: Es liegt ein komplizierter, offenbar nicht einfacher Prozeß an der Leber vor. Vermehrung des Glissonschen Gewebes und Infiltrate mit Lympho- und Leukocyten weisen auf eine schon länger dauernde Hepatitis hin, ohne daß es möglich gewesen wäre, diese auf die größeren oder kleineren Gallengänge zu beziehen, dazu kommt das zweifellose Bild einer unwesentlichen peri-acinösen und doch nicht ringförmigen Cirrhose der Leber, endlich als jüngstes Geschehen eine zentroacinäre Nekrobiose, ein Untergang des Lebergewebes mit Austritt von Galle und mit Bildung von Gallengerinnseln und Gallenkapillaren. Auffallend sind zahlreiche gallengangähnliche Bildchen an der Peripherie der Leberläppchen und im Bereich untergegangenen Lebergewebes. Sie konnten hier nicht auf atrophische Leberzellsäulen bezogen werden.

Fall 11. 36j. ♀ H. M.

Klinische Angaben fehlen völlig.

Klinische Diagnose: Lues III.

Die Autopsie (Best) fand 15 Stunden nach dem Tode statt. Sie ergab einen allgemeinen Ikterus, Atrophie der Leber, Cystitis, Struma colloides. Die Leber ist klein, das Gewebe matschig weich, hellgelb bis gelbbraun, eine Leberzeichnung ist nicht zu erkennen. Die Oberfläche ist glatt, das Gewebe knirscht nicht beim Einschneiden. Histologisch fällt zunächst eine starke Dissoziierung fast aller Leberzellen auf. Namentlich trifft dies in den zentralen Abschnitten der Leberläppchen zu, soweit solche zu erkennen sind, denn es handelt sich hier nicht um einen normalen Läppchenbau, sondern es liegen zahlreiche Pakete von Leberinseln vor, welche teils zusammenhängen, teils in einzelnen Komplexen und von Bindegewebe stark umscheidet das typische Bild einer Cirrhose ergeben. Dazu ist das Bindegewebe von lymphoiden Zellen, Plasmazellen und Leukocyten, diese in der Minderzahl, äußerst stark bevölkert. In der Peripherie der atypischen Leberläppchen sind vielfache wurstförmige und tropfige Gallengerinnselbildungen mitten in Leberkomplexen festzustellen. Man sieht auch wie sie in Form von groben Gebilden die Leberzellen zusammendrängen und sich gegen die Leberkapillarrichtung hin erstrecken. In allen Teilen, welche zentral innerhalb der atypischen Läppchen liegen, entbehren die Zellen der guten Kernzeichnung, haben ganz verschiedenartige Formen und lassen bei Fettfärbung eine Einlagerung reichlicher Fettkörnchen erkennen. An der Peripherie der Läppchen sind reichlich unregelmäßig geformte Gallengangbildungen erkennbar. Die Oberfläche der Leber ist nicht glatt, sondern zeigt mikroskopisch eine allerfeinste Granulierung, das subkapsuläre Gewebe ist bindegewebig verdickt und lymphocytär infiltriert. Schnitte aus anderen Gegenden der Leber zeigten einen noch

ausgesprochenen Charakter der annulären Cirrhose ohne gerade auffällige Zeichen der Leberzelldegeneration im zentralen Bezirk erkennen zu lassen. Die Eppingerfärbung auf Gallenkapillaren hat kein greifbares Resultat ergeben.

Ergebnis: Es handelt sich um eine kompliziert erkrankte Leber. Abgesehen von einer ausgesprochenen, allerdings nicht ganz gleichmäßig in Erscheinung getretenen Cirrhose vom Charakter der Granularatrophie fand sich eine zweifellos akute Atrophie der zentralen Teile vieler cirrhotischer Läppchen und Inseln. Außerdem zeigt die Leber Anhaltspunkte der Entzündung. Wir möchten nicht annehmen, daß hier eine Cirrhose infolge von früheren Perioden von Leberatrophie vorliegt, sondern daß es sich hier um eine akute Atrophie einer cirrhotischen Leber handelt. Dieser Fall dürfte ein Analogon zum Falle von Gierke darstellen.

Das pathologische Institut in Mainz hat in der Zeit vom 1. Oktober 1917 bis Ende 1920 nur ganz vereinzelte Vorkommnisse von akuter Leberatrophie feststellen können. Von dieser Zeit bis Ende 1922 sind 15 Beobachtungen möglich gewesen, welche alle histologisch sichergestellt werden konnten. Dabei sind zwei Fälle, welche offenbar auf äußere Vergiftung (Arsen? Phosphor? Alkohol?) zurückzuführen waren, außer Betracht gelassen. Es ist, wenn wir das pathologisch-anatomische Beobachtungsmaterial berücksichtigen, noch keine sichere Abnahme der schweren Leberdystrophie hier zu erkennen; gleichwohl geht der klinische Eindruck dahin, als ob die unverkennbaren Fälle dieser Krankheit wieder seltener geworden seien.

Wie die oben in ihren Einzelheiten mitgeteilten Fälle zeigen, dauerte die Erkrankung verschieden lang. Akuteste Fälle waren neben chronischen gesehen worden, welche ausgesprochene Regenerationsbestrebungen des Parenchyms im histologischen Bild erkennen ließen. Es soll hier nicht auf die verschiedenen Stadien eingegangen werden, welche man vielleicht unterscheiden kann (Seyffarth, Gotthold Herxheimer, G. B. Gruber). Nur einzelne Punkte der histologischen Feststellung seien hervorgehoben.

Der Prozeß der Dystrophie begann wohl immer im Zentrum der Leberläppchen, wenn auch vielfach ein peripherer Zelluntergang erkennbar war. Daß eine periphere Zone des Unterganges mitspielt, ergeben die vielfach breiten, parenchymlosen oder durch kümmerliche Leberzellbalkenreste ausgezeichneten Straßen zwischen den stark affizierten Leberläppchen. Auch die dort vorhandenen gallengangartigen Figuren, ganz gleichgültig, wie man sie deuten will, sprechen in diesem Sinne der frühzeitigen Beteiligung von peripheren Zellnekrosen am Prozesse der Dystrophie.

Was nun die gallengangartigen Wucherungen betrifft, so sind sie von Herxheimer und auch von Hugella neuerdings genauer untersucht worden. H. betont, daß sich unter ihrem Bild atrophische Reste von Leberzellbalken und von Läppchenresten verstecken. Dieses Vorkommen bestätigen wir unter Hinweis auf unseren Fall 6. Wir möchten jedoch nicht soweit gehen und eine Regeneration von Lebergewebe aus Endästen ehemaliger Gallengänge ableugnen. Wir glauben, daß Bilder, wie sie unser Fall 10 ergab, recht sehr für eine solche Regeneration sprechen; eine solche wird ja auch von der pathologischen Anatomie anerkannt. Es wird sich nur darum handeln, im Einzelfall zu zeigen, ob die fraglichen Gebilde Gallengänge der regressiv veränderten Läppchenteile sind. Fehlen die Zeichen einer regressiven Metamorphose, wie in

dem oben angezogenen Fall, dann darf man unseres Erachtens gewiß eine Regeneration aus den Zellen feinster gallenleitender Kanälchen in Frage ziehen. Hugella nimmt unter Berufung auf Orth an, daß der Reichtum subchronisch-atrophischer Lebern an Gallengängen einer Umdifferenzierung von Leberbälkchenteilen in solche Gänge zu danken sei; es könne aber aus den Gängen später eine Regeneration des Lebergewebes erfolgen.

Zum Schlusse seien ein paar Worte über die Ursachen der toxischen Leberdystrophie angeführt, nicht als ob wir Klarheit in diese Frage bringen könnten! Hier ist aber auch die negative Beobachtung von einem gewissen Wert. Unter den 15 Fällen, die wir in Mainz innerhalb zweier Jahre gesehen, spielte Lues nur 3 mal mit. 4 Patienten waren mit Salvarsan behandelt worden. Die klinischen Krankengeschichten waren nicht derart, daß man gezwungen wäre, gerade im Salvarsan oder einzig und allein in der Lues die Ursache der Leberdystrophie zu erkennen. Vielmehr machten diese Fälle zusammen mit den übrigen, die wir gesehen haben, den Eindruck, daß die Hauptursache der Erscheinungen in einem Versagen des Stoffwechsels gesucht werden muß. Die Einzelheiten dieser Stoffwechselstörung zu ergründen, ist eine weitere Aufgabe. Wahrscheinlich wird durch jene gelegentlich beobachteten äußeren Umstände (wie Lues oder Medikation eines die Leber reizenden Mittels oder Gravidität usw.) die Stoffwechselstörung so vermehrt, daß das schwere Bild der völligen Leberinsuffizienz eintritt.

Literatur.

Ehrmann, Münch. med. Wochenschrift 1922, Nr. 41. **Frerichs,** Klinik der Leberkrankheiten, Bd. I, 1858. **Géronne,** Klinische Wochenschrift 1922, Nr. 17. **Gruber, G. B.,** Münch. med. Wochenschrift 1922, 17 und 33. **v. Gierke,** Bericht über die Tagungen d. südwestdeutsch. Pathologen in Mannheim 1922. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 32, 1922. **Gutstein,** Ref. Münch. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 20. **Herxheimer, G.,** Klinische Wochenschrift, 1922, Nr. 29. **Huber** und **Kausch,** Berl. klinische Wochenschrift, 1920, Nr. 4. **Huzella,** Zieglers Beitr., Bd. 70, 1922, S. 392. **Kausch,** Münch. med. Wochenschrift, 1919, Nr. 49. **Kraus, Fr.,** Berl. klinische Wochenschrift, 1921, Nr. 27. **Hart,** Med. Klinik, 1921, Nr. 18. **Hoppe-Seyler, G.,** Die Erkrankungen der Leber, Wien-Leipzig, 1912. **Minkowski,** Med. Klinik, 1921, Nr. 7. **Pel, P. K.,** Die Krankheiten der Leber, Jena 1909. **Schmidt, M. B.,** Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre, Berlin, Springer, 1917. **Strauß,** Deutsch. med. Wochenschrift, 1920, Nr. 18. Berl. Klinische Wochenschrift, 1920, Nr. 25. **Umber,** Deutsche med. Wochenschrift, 1919, Nr. 20; 1920, Nr. 17. Berl. klinische Wochenschrift, 1920, Nr. 6. Handbuch von Mohn-Stähelin, Bd. III, 1918. **Zieler** und **Birnbaum,** Münch. med. Wochenschr., 1922, Nr. 18. **Eppinger,** Referat über Ikterus. 34. Kongreß f. i. Med., Wiesbaden, 1922.

Ueber homologe und heterologe Vererbung.

Von **Heinrich Bayer.**[1])

Die Wiederentdeckung der Mendelschen Regeln im ersten Jahre dieses Jahrhunderts hatte auf die Erblichkeitslehre gewirkt wie ein neu

[1]) Nur der Wunsch, meinem alten verehrten Freunde M. B. Schmidt ein Zeichen unveränderter Gesinnung zuzusenden, hat mich veranlaßt, aus der mir durch die Verhältnisse seit meiner Vertreibung aus Straßburg gebotenen Zurückhaltung herauszutreten und den obenstehenden Aufsatz wesentlich aus der Erinnerung zu schreiben. Dies mag ihm zur Entschuldigung dienen, wenn man in ihm nur bekannte Tatsachen und wenig neue Gedanken finden wird. Einzelne Stellen sind aus meiner Broschüre „Über Vererbung und Rassenhygiene" (Jena 1912) ziemlich unverändert herübergenommen.

aufgepfropftes Edelreis auf eine alte Pflanze und hatte ihr nicht bloß neue Triebe, sondern eine in vielfacher Hinsicht ganz neue Entwickelungsrichtung erteilt. Einzelne Fragen blieben jedoch ziemlich unberührt von diesem Umschwunge. Das gilt namentlich für jenes alte Problem, das von jeher sowohl die wissenschaftlichen Forscher als die Praktiker beschäftigt und wegen der ihm innewohnenden gefühlsmäßigen Momente selbst in Laienkreisen Interesse erregt hatte: das Problem von der Vererbbarkeit erworbener Eigenschaften.

Nur wenige Vorstellungen dürften an sich einem denkenden Menschen so fremd und unannehmbar erscheinen, als der Gedanke, daß alles, was er im Laufe seines Lebens an körperlichen, geistigen, moralischen Werten erwirbt, mit seiner Person wieder verschwinden, für seine Kinder verloren sein soll. Was Lamarck noch als ganz selbstverständlich ansah, Darwin wenigstens nicht bestritt, die Vererbung der in Bedürfnis und Anpassung erworbenen Eigenschaften, das spielt darum auch in den Berichten aus älterer Zeit die Hauptrolle. An seiner Evidenz wagte niemand zu zweifeln, bis Weismann bekanntlich in dieser „Rumpelkammer von Erblichkeitsanekdoten und -abenteuern" (Johannsen) aufs gründlichste aufzuräumen begann. Die von ihm durchgeführte Unterscheidung zwischen Personal- und Germinalteil, zwischen somatischer und Keimbahn, seine energische Ablehnung des „Lamarckschen Faktors" als eines Züchtungsmomentes hat seiner Lehre die pragmatische Bedeutung und zugleich ihre größte Popularität eingebracht. Seitdem ist das früher Selbstverständliche zum Problem geworden, zu einem Problem, von dessen Lösung unsere ganze Auffassung und Erklärung der Evolution, der Deszendenz und Entwicklung nicht bloß des Menschengeschlechtes, sondern der gesamten organischen Natur aus ihren Anfängen abhängt.

Noch immer, und in neuerer Zeit mehr als je, gehen die Ansichten der Forscher darüber auseinander, und wer den Gegensatz drastisch zum Ausdruck bringen will, der braucht nur der scharfen Stellungnahme Weismanns den Ausspruch Herbert Spencers entgegenzuhalten: „entweder es gibt eine Vererbung erworbener Eigenschaften, oder es gibt keine Evolution". — Wie überall, ist auch hier eine präzise Fassung der Begriffe die erste Bedingung zu einer Verständigung.

Vererbung einer erworbenen Eigenschaft oder, wie man nach Dettos Vorschlag auch zu sagen pflegt, somatische Induktion wäre dann anzunehmen, wenn eine von den Eltern oder einem der beiden im Verlaufe des Lebens und unter dem Einfluß bestimmter aetiologischer Momente akquirierte Eigenschaft beim Kind in der gleichen Art, hier aber spontan und ohne Mitwirkung der gleichen Bedingungen wieder aufträte. Um die immer wieder zitierten Beispiele anzuführen: wenn die Zirkumzision und die Kohabitation zu einem Verlust des Praeputiums bei den männlichen Kindern der betreffenden Völker und zu einem angeborenen Defekt des Hymens bei allen weiblichen Veranlassung gegeben hätte, dann läge eine echte somatische Induktion vor.

Das ist nun bekanntlich nicht der Fall, und es wäre auch undenkbar gewesen, wenn man anders an der Trennung zwischen Personalteil und Germinalteil festhält und die frühzeitige Sonderung und Selbständigkeit der Keimbahn als eine allgemeine Regel betrachtet. Es müßte das erworbene Merkmal, das Operationsresultat, der Defekt in den Anlagen-

komplex des Keimplasmas „impliziert“ werden, eine vollkommene Anaplasie erfahren, gewissermaßen den umgekehrten Weg der ontogenetischen Entwicklung bis zum Ei zurücklegen: eine ganz unmögliche Vorstellung, wie dies Weismann mit Recht betont hat.

Immerhin müßten alle theoretischen Bedenken, so begründet sie auch erscheinen, unter der Wucht der Tatsachen verschwinden, sobald objektive Beweise einer Vererbung erworbener Eigenschaften vorgelegt werden könnten. Nun wurde in der Tat eine Reihe von Beobachtungen und Experimenten an Pflanzen und Tieren veröffentlicht, die man in diesem Sinne auslegen wollte. Protozoen und Protophyten scheiden hier aus, weil sie im Grunde nichts andres sind als isoliert lebende Geschlechtszellen, und, angesichts ihrer Vermehrung durch Teilung, Weismann selbst für sie die Vererbbarkeit erworbener Eigenschaften zugestanden hat. Anders die mehrzelligen und höheren Lebewesen, bei denen in der Tat viele für die gleiche Möglichkeit sprechenden Erfahrungen gesammelt wurden; dieselben sind z. T. höchst bestechend, haben aber einer scharfen Kritik nirgends standgehalten.

Gehen wir vom einfachsten Falle aus, einer reinen Linie, gezüchtet aus einem einzigen Samenkorn einer selbstbefruchtenden Pflanze. Die Nachkommen zeigen zwar jene individuellen Verschiedenheiten, die den Gliedern einer fluktuierenden Variabilität zukommen; aber genotypisch sind sie alle gleich beschaffen. In einer solchen reinen Linie ist, wie wir dies aus Johannsens berühmten Untersuchungen wissen, Selektion unwirksam: die Nachkommenschaft schlägt immer wieder auf den ursprünglichen Charakter der Linie zurück. Von einer Vererbung erworbener Eigenschaften ist also hier keine Rede. Deshalb war auch der gewöhnlichste Einwand gegen jede anscheinend dafür sprechende Tatsache der, daß das Untersuchungsmaterial nicht einwandfrei war, nicht aus reinen Linien bestand.

Dieser Einwand wird a priori immer berechtigt sein, sobald die Versuche an Organismen mit freier Paarung und geschlechtlicher Befruchtung angestellt werden. Besonders einleuchtend ist er, wenn es sich bei der angeblich vererbten Erwerbung um ein Merkmal handelt, das in langer Stammesentwicklung fixiert und im Versuch nur willkürlich abgeändert wurde — ich denke hier an die Semonschen Beobachtungen über den Rhythmus der Schlafbewegungen bei Akazien — oder das in der phylogenetischen Aszendentenreihe zu irgend einer Zeit schon einmal manifest war, und dessen Reproduktion demnach als die Aktivierung eines latenten Charakters, als eine degressive Variation, als ein Atavismus bezeichnet werden kann. Den sonst so bestechenden Experimenten Kammerers über willkürliche Modifikationen der Fortpflanzungsweise bei Salamandern, über Neubildung der Augen beim Grottenolm läßt sich diese letztere Möglichkeit mit besonderem Nachdruck entgegenhalten.

Aber auch da, wo es sich um gänzlich neue, im Experiment künstlich erzeugte Eigenschaften handelte, vermochten die Anhänger Weismanns stets wieder Gegengründe gegen die Evidenz der scheinbar beweisendsten Beobachtungen aufzubringen; und dies geschah immerhin mit dem Erfolge, daß der größte Teil der Biologen, die pathologischen Anatomen wohl ausnahmslos, das Weismannsche „Gesetz von der Nichtvererbbarkeit erworbener Eigenschaften“ als die festeste Säule der

ganzen Erblichkeitslehre, als einen Satz von geradezu axiomatischer Gewißheit betrachten.

Nun wäre ja auch die uneingeschränkte Möglichkeit einer solchen Vererbung mit der natürlichen Ordnung der organischen Welt unverträglich. Die Organisationsmerkmale, auf deren Unveränderlichkeit die Konstanz der Arten beruht, müßten von der Mannigfaltigkeit neugebildeter, „erworbener" Eigenschaften erdrückt und verdeckt werden: statt Ordnung im Naturganzen hätten wir das Chaos.

Freilich könnte hier die Selektion als helfendes und richtendes Prinzip eingreifen, da im großen und ganzen jede Art an ihre Lebensumstände angepaßt sein, das Organisationsmerkmal darum vor der zufälligen Erwerbung den größeren Züchtungswert voraus haben muß. Indessen, nur der grausamste Kampf ums Dasein wäre unter solchen Umständen fähig, die Konstanz der Arten zu erhalten, weil dazu alle, auch die unbedeutendsten Abweichungen vom „Typus" ausgemerzt und an der Fortpflanzung verhindert werden müßten. Schon die einfache Überlegung führt also zur Einsicht, daß die Möglichkeit einer Vererbung erworbener Eigenschaften als allgemeine und zu jeder Zeit gültige Regel ausgeschlossen ist.

Und doch lehrt uns die Deszendenztheorie, daß neue Merkmale, wenigstens in „geologischen Zeiträumen" gebildet worden sind. Und wie sollten sich diese neuen Merkmale anders gebildet haben, als durch Anpassung an die äußeren Verhältnisse, wie sollten sie sich anders, als durch Aufnahme in den Anlagenkomplex und durch Vererbung dauernd befestigt haben? Diese Überlegung macht es verständlich, daß auch heute noch manche Forscher an der Wirksamkeit des Lamarckschen Faktors festhalten, durch die ja in der Tat auch die Evolution auf die einfachste Weise sich erklären ließe.

Wer dem Dilemma durch Hinweis auf die „Mutationen" entschlüpfen zu können glaubt, der übersieht, daß er nur ein Wort an die Stelle eines andern setzt. Auch die Mutationen sind in letzter Instanz auf die Einflüsse der Lebensfaktoren zurückzuführen. Ihr wesentliches Kennzeichen gegenüber den Fluktuationen ist nicht ihre Herkunft, ihre Entstehung, ihre Form und Art, sondern einzig und allein ihre Vererbbarkeit. Die Evolution mit Hilfe der Mutationen „erklären" zu wollen, das wäre wie die Antwort des Kandidaten in Molières „malade imaginaire": vererbt wird, was die Eigenschaft der Vererbbarkeit besitzt.

Um der Frage von der somatischen Induktion näher treten zu können, müßte man sich zunächst eine Vorstellung bilden über die Beziehungen des Soma zum Keimplasma. Das aber ist nicht so leicht, weil das Keimplasma ein höchst problematischer und wenig greifbarer Begriff ist. Ob die Korrelation zwischen Keimdrüse und Allgemeinorganismus durch den generativen Teil der ersteren bestimmt oder mitbestimmt oder allein durch die interstitielle Komponente vermittelt wird, kommt hier nicht in Betracht, da wir ja auch im ersteren Falle das Keimplasma nicht ohne weiteres mit den Keimzellen oder irgend einem morphologisch gekennzeichneten Bestandteil derselben identifizieren dürfen: die Keimzellen gehören zum Soma, ebensogut wie jedes andere Gewebe; die Grenze zwischen ihnen und dem Keimplasma ist nicht weniger scharf, als die zwischen letzterem und dem Soma überhaupt. Das einzige, was wir sagen können, ist, daß das Keimplasma in den Gameten als den die Fortpflanzung vermittelnden

Zellen seine Träger fand, so wie die Keimzellen ihrerseits wieder, im Interesse ihres Schutzes vor der Außenwelt, ihrer Ausscheidung, ihrer Beförderung an den Befruchtungsort, in bestimmte Drüsen verlegt und konzentriert wurden. Deshalb lassen sich auch aus den Beobachtungen über Veränderungen der Keimzellen durch Einführung von Fettfarbstoffen in den Organismus, durch Verbrennung der Schwanzspitze bei Kaulquappen keine weiteren Schlüsse in dieser Frage ziehen. Und ziemlich das gleiche gilt für die Experimente, die man mit der Transplantation von Gameten in fremde „Tragammen" gemacht hat.

So war der Versuch Heapes, der befruchtete Eier eines weißen Angorakaninchens in die Tube eines grauen Hasenkanins verpflanzte, nur eine Art tierischer Pfropfung, deren Resultat von Hause aus als ein negatives vorauszusetzen war: es entwickelten sich in der Tat auch aus jenen Angoraeiern im Pflegemutteruterus nur Angorakaninchen. Etwas aussichtsreicher erschien die Transplantation unbefruchteter Eier oder ganzer Keimdrüsen aus einem Tier in ein anderes. Der Versuch wurde wiederholt angestellt, mit wechselndem Ergebnis. Den positiven, aber nicht einwandfreien Beobachtungen von Guthrie und Magnus stehen die negativen Castles, Morgans u. a. gegenüber. Von größerer Bedeutung scheinen mir hier nur die Experimente zu sein, die Kammerer[2]) an seinem bekannten Salamandermaterial angestellt hat, und die ihn zu einem Schlusse von theoretischer Wichtigkeit geführt haben. Ich möchte darum mit einigen Worten darauf eingehen. Kammerer benutzte sowohl Tiere mit künstlich abgeänderter Fortpflanzungsweise, als auch experimentell modifizierte Farbrassen. Zwei normale, larvengebärende Weibchen, denen die Ovarien künstlich zur Viviparie gezwungener Tiere implantiert waren, wurden mit Männchen aus einer oviparen Zucht kopuliert; das Ergebnis war in zwei Würfen je zwei „Vollsalamander". Hier, wo die Tragamme einer Naturrasse angehörte, war es nicht zu einer somatischen Induktion gekommen. Die umgekehrte Versuchsanordnung, Verpflanzung der Eierstöcke normaler Exemplare in vollmolchgebärende, also künstlich modifizierte Weibchen und Begattung derselben durch Männchen aus einer normalen Zucht, lieferte dagegen Nachkommen, die beim Wurfe eine verschiedene, z. T. weit vorgeschrittene Entwicklung aufwiesen. In der künstlich abgeänderten Tragamme schien also somatische Induktion stattgehabt zu haben. Ein analoges Resultat ergaben die Versuche mit künstlich modifizierten Farbrassen.

Mit der vorläufig durch die noch geringe Zahl der Erfahrungen gebotenen Reserve zieht Kammerer aus seinen Beobachtungen einen, wie mir scheint, wichtigen Schluß. Hat man es, so folgert er, mit „fertigen, beständig gewordenen Rassenmerkmalen" der Tragamme zu tun, so kommt es nicht zu einer somatischen Induktion der implantierten Keimzellen. Handelt es sich dagegen „um erst unlängst neu hervorgerufene oder aus sonstigem Grund nicht im dynamischen Gleichgewicht befindliche Merkmale", gehört also die Tragamme einer „noch in Verschiebung begriffenen Rasse" an: dann und nur dann geht von denjenigen ihrer Eigenschaften, die noch leicht veränderlich, ihrem Besitzer noch neu und ungewohnt sind, ein hinlänglich starker formativer Reiz auf die

[2]) Verhandl. d. Naturforsch. Vereins in Brünn XLIX S. 82.

Keimstätten aus, der sich als somatische Induktion bei den Nachkommen auswirkt.

Mit dieser Erklärung stimmen, wie Kammerer betont, die Tatsachen der Reizphysiologie gut überein. So ist auch Semon[3]), der die Vererbung als „eine besondere Art der Reiz- oder Erregungswirkung" bezeichnet, zu einer ähnlichen Auffassung gelangt. Dieser Autor unterscheidet nämlich zwischen funktionellen und morphogenen Erregungen im Soma und versteht unter den letzteren diejenigen, die durch das bloße Vorhandensein der Teile im Organismus im Sinne der „Positionsreize" ausgelöst werden. Da aber für die Herbeiführung einer somatischen Induktion doch stets eine Reizwirkung vorausgesetzt werden muß, so vermögen, meint er, die funktionellen Erregungen weit kräftiger zu wirken als die morphogenen. Alte, längst stabilisierte Eigenschaften einer Naturrasse aber konnten sich höchstens im Sinne der Positionsreize manifestieren, während neue, künstlich aufgezwungene Merkmale eher imstande wären, die Koordinationsstörungen, denen sie selbst ihr Dasein verdanken, auf die reizbare Substanz der Sexualelemente fortzupflanzen.

Es ist nicht leicht diesen Gedanken gegenüber Stellung zu nehmen. Auch für die Gametentransplantationen gilt der Weismannsche Satz, daß eine Implikation somatischer Erwerbungen in das Keimplasma nicht möglich ist: für die Keimzellen bedeutet ja ihre Überpflanzung in einen fremden Organismus auch eine Erwerbung, eben die Erwerbung eines ganzen neuen Somas. Und vor allem gilt auch hier, daß Keimzellen und Keimplasma nicht das gleiche sind, und daß man sich das letztere nicht gar zu substantiell vorstellen darf. Dabei ist nicht zu vergessen, daß nicht die Merkmale selbst vererbt werden, sondern eine „Reaktionsnorm" (Baur), eine bestimmte Fähigkeit, auf die Faktoren der Lebenslage während der Ontogenese in spezifischer Weise zu reagieren. Den Ausdruck dieser Reaktionen stellen die individuellen Fluktuationen dar, die stets das Produkt der ererbten Reaktionsweise und der Umwelt sind. Was wir „Organisationsmerkmale" nennen, ist eine Abstraktion, die allen Reaktionsmöglichkeiten der Art zugrunde liegt. In der Wirklichkeit treten uns nur die individuell gefärbten, in der Lebenslage geprägten Charaktere entgegen; jede Eigenschaft entwickelt sich in Korrelation zu den Außenbedingungen, und jede müssen wir daher erwerben, um sie zu besitzen.

In diesem Sinne sind auch alle neuen Merkmale „erworben". Wird ein solches „vererbt", dann handelt es sich entweder um die Wiederholung einer neuen Konstellation der Lebensfaktoren, eine Eventualität, die jedoch in die Kategorie der „falschen Erblichkeit" gehört; oder es muß eine Veränderung der Reaktionsnorm erfolgt sein. Zu einer solchen geben jedoch die normalen Einflüsse, unter denen sich eine fluktuierende Variabilität bildet, keinen Anlaß, um so weniger, je mehr sich das Keimplasma in einer langen Stammesgeschichte diesen Einflüssen angepaßt, die geeigneten Rezeptoren für sie entwickelt hat. Diese Anpassung bedingt eben das, was man „Festheit des Biotypus" nennt. Möglich wäre immerhin, daß unter ungewöhnlichen Umständen äußere Faktoren zur Wirksamkeit gelangen, die in der Konstitution des Keimplasmas nicht vorgesehen sind, vielleicht katastrophale Veränderungen in der Umwelt oder neue energetische Situationen im Soma, wie sie in Anpassung an veränderte Außenbedingungen entstanden oder künstlich im Experiment erzeugt sein

[3]) D. Problem der Vererbung erworbener Eigenschaften.

könnten. Auch dann wird in der Regel der Angriff an der Festheit des Biotypus scheitern. Zuweilen aber, wenn dieser noch nicht konsolidiert ist oder vorübergehend seine Festigkeit einbüßt, mag gleichsam ein neuer Rezeptor gebildet und damit die Reaktionsnorm durchbrochen werden. So scheint es mir denkbar, daß gelegentlich für sich allein oder parallel mit einer am Organismus auftretenden individuellen Veränderung, einer Somation (Plate), in den Keimzellen oder in einer von ihnen eine individuelle Veränderung, sagen wir eine Germination, platzgreift. Dieselbe wird in die Keimbahn aufgenommen und in ihr auf die nächste Generation übergeführt. Ob sie sich dann in der Rolle einer „Präinduktion“ erschöpfen oder zur Höhe einer konstanten Anlage erheben wird, das mag von verschiedenen Momenten abhängen, unter denen vielleicht eine Mendelsche Spaltung das wichtigste ist.[4])

Dies scheint mir eine Auffassung zu sein, die eine gewisse Berechtigung besitzt, zum mindesten diskutiert werden kann. Warum wird dann aber die Möglichkeit einer somatischen Induktion des Keimplasmas von den meisten Forschern geleugnet und nicht wenigstens in der obigen Fassung zugegeben? — Ich glaube, die Beantwortung dieser Frage ist nicht schwer. Es liegt offenbar daran, daß man unter einer somatischen Induktion immer nur die homologe somatische Induktion versteht, d. h. die adaequate Reproduktion der von den Eltern erworbenen Eigenschaft bei den Kindern.

Eine solche homologe somatische Induktion könnte jedoch nur als seltener Spezialfall unter besonderen Bedingungen vorkommen. Wenn eine durch Veränderung der Außenfaktoren hervorgerufene Modifikation des elterlichen Somas, also eine „Somation“, überhaupt einen Einfluß auf eine Keimzelle auszuüben, und dadurch das späterhin aus dieser Keimzelle entstehende Kind ebenfalls eine, aber diesmal blastogene Modifikation, eine „Germination“, aufzuweisen vermag, dann wird man zum mindesten nicht erwarten dürfen, daß diese beiderseitigen Modifikationen genau die gleichen sind. Bei einem Säufer z. B. kann sich der Einfluß des Alkohols auf die Keimzellen darin offenbaren, daß er schwachsinnige, epileptische oder sonst entartete Kinder zeugt. Es kann freilich auch vorkommen, daß ein solches an sich widerstandsunfähiges Kind dem elterlichen Beispiel, der Verführung unterliegt und dann selbst zum Säufer wird. Das sieht für den Laien vielleicht nach einer Vererbung einer erworbenen Eigenschaft aus, ist aber tatsächlich nur die Kombination heterologer mit falscher Erblichkeit.

Fälle solcher heterologen, transformierenden Vererbung sind namentlich den Psychiatern bekannt. Überhaupt aber ist die sogenannte Vererbung von Krankheiten, die nicht Rassekrankheiten, sondern von den Eltern akquirierte sind, eine heterologe: nicht die Krankheit als solche wird vererbt, sondern nur eventuell eine blastogen bedingte Disposition, durch welche das Kind den Einflüssen, unter denen die Eltern erkrankten, leichter unterliegt. So „erbt“ das Kind tuberkulöser Eltern vielleicht den phythisischen Habitus, die Tendenz zu frühzeitiger Verknöcherung der ersten Rippe, die Schwäche der Bronchialdrüsen, das Kind eines Gichtkranken vielleicht eine besondere Labilität der Kernplasmarelation usw. Ob dann bei dem dis-

[4]) Vergl. Bayer, l. c. S. 38 und Fig. 2.

ponierten Nachkommen die gleiche Krankheit ausbricht, mit der er „belastet“ ist oder eine andere oder gar keine, das hängt von anderweitigen Umständen ab, die im allgemeinen in die große Kategorie der Pseudovererbung gehören. Nur die etwaige Veränderung der Reaktionsnorm ist das erbliche, das genotypische Moment; wie derselben die Außenfaktoren entgegenkommen, das entscheidet dann freilich über das phänotypische Resultat. Daß dieses mehr imponiert und überzeugender wirkt, wenn die Übertragung des elterlichen Charakters auf das Kind in identischer Form und nicht unter Transformation erfolgt, das liegt auf der Hand.

In der Praxis hat man schon längst mit einer solchen „heterologen“ Vererbung gerechnet, ohne daß der Begriff gebührend in die theoretischen Anschauungen aufgenommen worden wäre. Die Bestrebungen der Rassehygieniker, die Forderung von Gesundheitsattesten vor Eingehen einer Ehe, die Anwendung konzeptionsverhindernder Mittel bei kranken Individuen, alles dies setzt, soweit dabei an die kommende Generation gedacht wird, die Annahme einer Übertragung krankhafter Eigenschaften von den Eltern auf die Kinder voraus. Da es sich hier aber sehr häufig um erworbene Krankheiten und Fehler handelt, so richten sich auch jene Vorschläge und Maßnahmen in der Regel gegen eine Erblichkeit, die von all denen als unmöglich betrachtet werden muß, welche nur die „homologe“ Vererbung ins Auge fassen und die Eventualität einer „heterologen“ nicht berücksichtigen.

Hier könnte man allerdings den Einwand erheben, daß eine „heterologe“, transformierende Übertragung elterlicher Charaktere auf die Kinder gar keine „Vererbung“ ist, weil ihr das Kriterium der Vererbung, die Nachkommenähnlichkeit, fehlt. Diesem Einwand läge dann aber doch nur eine falsche Definition des Begriffes „Erblichkeit“ zugrunde. Sobald man denselben nicht nach der Konstitution der Individuen, sondern nach der ihrer Gameten formuliert, als das wesentliche Argument nicht die phänotypische Nachkommenähnlichkeit betrachtet, sondern die Identität der sukzessiven Keimplasmen, Genotypen, Reaktionsnormen oder wie man sonst die große Unbekannte nennen will, wird man auch diese heterologe zur wahren Vererbung zählen und in der homologen nur den allerdings mehr in die Augen fallenden Spezialfall erblicken, der aber ganz ungewöhnliche Umstände verlangt, wenn er zur Realisation gelangen soll, und es sich überhaupt nicht um bloße Pseudovererbung dabei handelt.

Eines muß freilich zugegeben werden: von einer heterologen Vererbung erworbener Eigenschaften wird man nicht wohl reden dürfen. Es leuchtet ein, daß die Vererbung bestimmter erworbener Merkmale nur in der Nachkommenähnlichkeit hervortritt, Vererbung unter Transformation des betreffenden Charakters fast eine contradictio in adjecto ist. Der Begriff soll sich eben nicht auf die Eigenschaften selbst, sondern auf ihre keimplasmatischen Anlagen beziehen: „erworben“ ist wohl das Merkmal, „vererbt“ aber wird von ihm, was in den Genotypus eingegangen ist. Wer den Faktor der Nachkommenähnlichkeit im Begriffe nicht missen und das Wort „heterologe Vererbung“ darum nicht akzeptieren will, der mag einfach von einer Induktion des Keimplasmas reden, womit dann auch in bezug auf das Resultat dieser Induktion nichts präjudiziert wäre.

An der Möglichkeit einer Induktion des Keimplasmas wird niemand zweifeln, der die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Geschlechtszellen, das Penetrationsvermögen der Wärme, sogar des Lichtes bis zu den Keimdrüsen erwägt; denn, wenn auch Keimplasma und Keimzellen zwei verschiedene Dinge sind, Träger des ersteren sind die letzteren sicherlich. Hinsichtlich der Beobachtungen von Standfuß, Fischer, Tower u. a. leugnet ja auch keiner die Induktionsfähigkeit des Keimplasmas. Wenn in solchen Fällen das Soma keine gleichzeitige Veränderung durch den induzierenden Faktor erfährt, dann wird man freilich nicht von einer „somatischen“ Induktion sprechen; und doch ließe sich daran denken, daß das Soma als Transformator elementarer Energie in Erregungsenergie mitwirken muß, damit der äußere Faktor Einfluß auf die Gameten gewinnen kann. Aber auch wenn Keimplasma und Soma von dem Außenfaktor simultan, „parallel“ beeinflußt werden, wird in der Regel die Wirkung auf das Individuum selbst und auf seine Keimzellen, also auf die zweite Generation, eine verschiedene sein. So gut Röntgenbestrahlung zugleich Hautverbrennung und Zerstörung der Sexualelemente herbeizuführen vermag, ebensogut kann Alkoholmißbrauch beim Vater eine Lebercirrhose und beim Kinde Epilepsie, können Temperaturreize am Soma eine Farbenveränderung und im Keimplasma die Bedingungen zu einer Instinktaberration erzeugen.

Sind aber äußere Faktoren imstande, das Keimplasma transsomatisch zu affizieren, dann werden somatische Veränderungen diese Wirkung gewiß noch leichter herbeiführen können. Nur müssen dieselben als Reize wirken. Eine somatische Neuerwerbung, die sich durch funktionelle Anpassungsarbeit, durch Umregulierung des Stoffwechsels und derartiges noch zu behaupten hat; eine Vergiftung oder Durchseuchung des Organismus, gegen welche derselbe andauernd noch Zellrezeptoren mobil machen, Antikörper produzieren, seinen Chemismus umgestalten muß, derartige noch nicht ins „dynamische Gleichgewicht“ gelangte Erscheinungen werden wohl eher und energischer bis in die Konstitution der Keimzellen übergreifen, als die physiologischen, auf altgewohnter Bahn ablaufenden Funktionen oder bloße Positionsreize, wie sie etwa durch Angliederung, Umlagerung, Ausfall morphologischer Teile ausgelöst werden. In dieser Vorstellung sehe auch ich keine „unfaßbare Konzeption“.

Mit der Annahme einer heterologen Vererbung läßt sich nun m. E. auch ohne die Hypothese einer Vererbung erworbener Eigenschaften im gewöhnlichen Sinne die Evolution erklären. Die Mutationen, die man hierfür heranzieht, sind ja an sich stets etwas „Heterologes“. Freilich werden wir nicht annehmen, daß jede Induktion des Keimplasmas ohne weiteres zur Entstehung einer Mutation Veranlassung gibt. Sie wird gewiß häufiger durch Gegeninduktion und andere verwischende Momente wieder rückgängig gemacht. Wo es in Wirklichkeit zu einer Mutation kommt, mag die Veränderung unter katastrophalen Vorgängen in der Umwelt plötzlich mit dem Charakter des Angepaßtseins, des Selektionswertigen entstanden sein; häufiger aber geht sicherlich dem Auftreten des Phänomens ein Zustand der Latenz, eine „Prämutationsperiode“ von vielleicht sehr langer Dauer vorauf, während deren die gleichen äußeren Einflüsse, in der gleichen Richtung wirkend, aus minimalen Modifikationen der Keimsubstanz durch allmähliche Kumulierung der

Effekte die bleibende Änderung der genotypischen Konstitution herbeiführen.

Müßten aber, wenn diese Auffassung richtig ist, Mutationen dann nicht viel häufiger vorkommen, als sie tatsächlich beobachtet wurden? Und wäre damit nicht wieder die Konstanz der Arten, die Beharrungsmöglichkeit der organischen Natur in Frage gestellt? — Unzweifelhaft, wenn eben nicht Schutzeinrichtungen vorhanden wären, welche die Bedingungen für die Entstehung einer „Germination" auf seltene Gelegenheiten einschränken und die Festheit des Biotypus, aller phänotypischen Variabilität zum Trotze, gewährleisten. Auch die überzeugtesten Vertreter des Lamarckismus geben zu, daß das Keimplasma für gewöhnlich dem Einfluß äußerer und somatischer Faktoren entzogen ist. Das konnte auch Tower bei seinen Beobachtungen am Koloradokäfer bestätigen. Aber dieser Autor kam bei seinen Untersuchungen zugleich zu einem zweiten, außerordentlich wichtigen Resultat, durch welches jene erste Erfahrung eine gewisse Einschränkung erfuhr: er konnte den Nachweis führen, daß es für die Keimsubstanz eine sensible Periode gibt, in der die sonst völlig ausreichenden Schutzvorrichtungen versagen. Diese sensible Periode unmittelbarer Induktionsfähigkeit des Keimplasmas fiel bei den von Tower untersuchten Tieren in die Reifungszeit der Eier, also in den Augenblick, in dem die größten Umordnungsvorgänge im Keimplasma, die Reduktionsteilung in den Gameten, die Qualitätenauslese, die Ausbildung neuer Anlagenkombinationen stattfindet.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß dies eine Tatsache von allgemeiner Bedeutung ist, daß auch bei anderen Arten das Stadium der Induktionsfähigkeit mit der Gametenreifung zusammenfällt und im Beginn der embryonalen Entwickelung bereits längst überschritten ist. Da nun aber die Eier eines Ovariums ihre Reifung nicht gleichzeitig erfahren, jedes einzelne vielmehr eine Reduktionsteilung für sich und in der Regel erst nach der Ovulation erledigt, so leuchtet ein, daß ein elterliches Individuum in die sukzessiven Zygoten, aus denen sich seine verschiedenen Kinder entwickeln, Keimplasmen liefert, die nicht bloß durch Auslese der chromatischen Vererbungsträger, sondern eventuell auch durch den Einfluß wechselnder Außenbedingungen unter sich verschieden sind. Was für die Eier gilt, gilt mutatis mutandis natürlich auch für die Spermatozoen. Allerdings werden bei niederen Tieren und Pflanzen jeweils ganze Reihen von Eiern zugleich befruchtet. Hier ist aber auch die Variabilität unter den Individuen eine geringere. Gerade die Tatsache, daß die Verschiedenheit der Nachkommen unter sich um so größer ist, je mehr dieselben vereinzelt geboren werden, deutet darauf hin, daß äußere Einflüsse bei der Bildung der Zygote eine Rolle mitspielen.

Vergessen dürfen wir freilich nicht, daß die Existenz einer sensiblen Periode nur experimentell unter beträchtlichen Veränderungen der Außenbedingungen festgestellt wurde, und daß ihre regelmäßige Ausnutzung unter natürlichen Verhältnissen noch keineswegs bewiesen ist. Immerhin können wir auf Grund der vorliegenden Erfahrungen annehmen, daß katastrophale Veränderungen der Außenwelt gelegentlich mit einer temporären Plastizität des Keimplasmas zusammenzutreffen vermögen, und daß damit die Bedingungen zu neuen Evolutionsschritten gegeben sind. Für gewöhnlich allerdings repräsentiert die Starrheit der ererbten genotypischen Konstitution ein evidentes Anpassungsphänomen an die Forderungen der natürlichen Ordnung.

Was der Genotypus in Wirklichkeit ist, wissen wir nicht. Die alte Weismannsche Vorstellung, daß jedem Teile des Somas ein bestimmtes Teilchen des Keimplasmas entspricht, ist längst von den meisten aufgegeben. Wie der Organismus eine physiologische Einheit darstellt, so müssen wir den Genotypus ebenfalls als etwas Einheitliches betrachten. Wir können allenfalls sagen, daß eine „Anlage“ in Beziehung zu einem bestimmten Merkmale steht; dies gilt aber nur insofern, als diese Anlage einem bestimmten Komplex von Anlagen, einem bestimmten Genotypus angehört. Man denke sich aus der Konstitution der Ameisensäure ein Atom Sauerstoff entfernt; dann hat man, statt einer Flüssigkeit, ein Gas vor sich, das Formaldehyd. Der Unterschied hängt also von dem einen Atom Sauerstoff ab; und doch wird niemand behaupten wollen, daß ein Atom Sauerstoff den flüssigen Aggregatzustand bedeutet. Wenn man die „Gene“ oft mit chemischen Radikalen verglichen hat, so drückt dieser Vergleich gerade das aus, was ich hier betonen möchte, daß sie nämlich nur als Bausteine eines Genotypus zur phänotypischen Manifestation gelangen. Es sind relative Beziehungsbegriffe, jedes für sich isoliert nichts, im keimplasmatischen Verbande alles. Bei unserer Unkenntnis der eigentlichen Natur des Keimplasmas vermögen wir uns natürlich auch nicht eine sichere Vorstellung von dem zu bilden, was im Genotypus geschieht, wenn ein äußerer oder somatischer Einfluß auf denselben wirkt: die Umwandlung einer Induktionswirkung in eine Anlage wird vielleicht immer ein Rätsel bleiben.

Soweit sich die bisherigen Erörterungen nicht gerade auf den Entstehungsmechanismus neuer Gene bezogen, haben sie uns m. E. vor keine unlösbaren Probleme gestellt. Wir konnten die Möglichkeit einer Induktion des Keimplasmas anerkennen, vorausgesetzt, daß keine speziellen Bedingungen hinsichtlich ihres Resultates an sie geknüpft werden. Schwierigkeiten treten erst an dem Punkte auf, wo die homologe Vererbung in Frage kommt. Alles, was sich unter den Begriff einer „heterologen“ Vererbung fassen läßt, erscheint theoretisch denkbar und ist durch Erfahrung und Experiment begründet. Nicht diese letztere, die hérédité de l'écart“ nach H. Bergsons[5]) Ausdruck, sondern nur jene, die „hérédité du caractère“, ist uns unverständlich. In dieser Hinsicht besteht aber auch keinerlei Unterschied zwischen der somatischen und der sogenannten parallelen Induktion. Es ist ein vollkommener Irrtum, wenn man die letztere für leichter erklärlich hält; das hat Semon mit Recht betont. Freilich dürfte dieser Autor darin zu weit gehen, daß er die Möglichkeit einer Parallelinduktion überhaupt leugnet. Es liegt dies wohl an einer etwas einseitigen Beschränkung des Begriffes. Mir scheint es richtig, den Nachdruck nur auf die simultane Beeinflussung von Soma und Keimzellen zu legen und dabei nicht weiter zu fragen, ob das Keimplasma ohne jede Vermittelung von dem induzierenden Reiz getroffen, oder ob beim Durchgang durch das Soma dieses mit in Anspruch genommen, etwa als Transformator der Erregung benutzt wird. Dieser parallelen Induktion gegenüber wäre dann als wirkliche somatische Induktion der Fall zu bezeichnen, wo zunächst im Soma eine Veränderung erfolgt und von dieser nachträglich, also aus dem korrelativen Verband des Organismus heraus und unter Ausnutzung der Beziehungen zwischen Keimzellen und

[5]) L'évolution créatrice 10. édit. p. 90.

anderen Organen, das Keimplasma seine Umstimmung erfährt. Bei dieser Begriffsfassung ist die homologe Parallelinduktion genau ebenso schwer zu erklären, wie die homologe somatische. Für beide gilt, was Weismann[6]) schon vor Jahren aussprach: „Warum soll denn die direkte Veränderung der Blattform .... gerade die korrespondierende Abänderung der Molekularstruktur hervorrufen? Warum nicht eine ganz andere von den tausenderlei möglichen Veränderungen?" Veränderte Kulturbedingungen mögen erst den Pflanzenkörper und von ihm aus nachträglich die Keimzellen beeinflussen; eine extreme Temperaturschwankung mag simultan auf Puppe und Geschlechtsdrüse einwirken: es ist klar, daß die induzierte Abänderung des Keimplasmas von ganz anderer Natur ist als die induzierte Modifikation des Somas. Die Schwierigkeit liegt immer darin, daß Soma und Keimplasma zwei völlig inkommensurable Dinge sind und daß wir keinerlei präzise Vorstellung besitzen, mit der sich der Abstand zwischen Merkmal und Anlage überbrücken läßt.

Fassen wir jedes von beiden, Soma und Keimplasma, einzeln ins Auge, dann können wir also an ihrer Induktionsfähigkeit nicht zweifeln. Sie ist beim Soma nicht an eine bestimmte Zeit gebunden, während sie sich beim Keimplasma auf dessen „sensible Periode" beschränkt. Dort äußert sie sich in der fluktuierenden Variabilität der ersten Generation, hier in der heterologen, unter gewissen Umständen auch in einer homologen Vererbung, also erst in den Nachkommen. Die dadurch bedingten Veränderungen der letzteren können bei heterologer Vererbung unter dem Charakter von Mutationen auftreten, die ja stets etwas Heterologes sind. Nur muß, wie gesagt, nicht jede derartige Veränderung eine Mutation sein. Die meisten unter Transformation übertragenen Krankheitsdispositionen z. B. sind nur von ephemerer Bedeutung, erschöpfen sich auch nicht selten mit der Fortpflanzungsunfähigkeit der belasteten Individuen. Zum Begriff der Mutation gehört als wesentliches Argument die konstante Vererbungsfähigkeit; wie dieselbe zustande kommt, das ist eine besondere Frage, auf die wir hier nicht einzugehen haben.

Ob die Induktion des Keimplasmas als eine somatische oder als eine parallele erfolgt, das ist im Grunde unwesentlich und bezieht sich nur auf ihre zeitliche Entstehung. Denkbar aber ist es immerhin, daß eine Parallelinduktion eher zu homologer Vererbung führen mag als eine somatogene.

Nun ist aber m. E. auch noch eine andere Möglichkeit diskutabel, daß nämlich eine heterologe, vielleicht sogar eine homologe Vererbung, statt durch Induktion vom Soma aus, auf dem umgekehrten Wege erfolgt, d. h., daß zunächst in der Keimzelle, resp. im Keimplasma, eine Veränderung direkt ausgelöst wird, und diese von hier aus auf der Bahn innersekretorischer Kräfte das Soma affiziert. Das wäre dann, statt der somatogenen Induktion des Keimplasmas, die gametogene oder germinogene Induktion des Somas. Und eine solche Induktion könnte, trotz ihres umgekehrten Ganges, doch den Eindruck einer Vererbung erworbener Eigenschaften machen, weil ja die Folgen der direkten Induktion des Keimplasmas erst in der zweiten Generation, die nachträglich hervorgerufenen Erscheinungen am Soma aber schon in der ersten zum Vorschein kämen. Für diese Möglichkeit könnte man an eine

[6]) Aufsätze über Vererbung 1892 S. 485.

Tatsache appellieren, die bis jetzt vielleicht zu wenig berücksichtigt wurde, an die Tatsache nämlich, daß gerade jene Erfahrungen, mit denen man die Vererbung erworbener Eigenschaften beweisen zu können glaubte, durchweg auf dem Gebiete der sekundären Geschlechtscharaktere gesammelt wurden, wo überhaupt von solchen gesprochen werden kann: es handelte sich um Modifikationen der Fortpflanzungsweise, der Brutinstinkte, um Färbungsaberrationen, kurz um Erscheinungen, bei denen der Gedanke an die Beteiligung von Keimdrüsenhormonen nicht ferne liegt. Natürlich soll dies nur eine Vermutung sein, die ich aber doch der Erwägung anheimstellen zu dürfen glaubte, weil mit ihr sich gerade die homologe Vererbung in gewissen Fällen begreiflicher machen ließe als mit der doch sehr unverständlichen Annahme einer somatogenen Induktion.

Das Ergebnis dieser Erörterungen ist, kurz ausgedrückt, folgendes: Heterologe Vererbung erworbener Anlagen nach somatogener, paralleler, vielleicht auch nach isolierter direkter oder nach „germinogener“ Induktion ist denkbar und kommt gewiß nicht so selten vor, wenn auch nur in sensiblen Perioden des Keimplasmas. Sie liegt vor allem den Mutationen zugrunde, und sie erklärt die Evolution. Homologe Vererbung erworbener Eigenschaften aber ist nur als seltener Spezialfall möglich, wenn es sich nicht um die Mitwirkung anderer Momente, des Zufalls, der falschen Erblichkeit, der rückläufigen Induktion durch Keimdrüsen- resp. Keimzellenhormone handelt. Die Frage der Praxis also, ob ein von den Eltern akquiriertes Merkmal in gleicher Form auf das Kind übertragen werden kann, muß im allgemeinen nach wie vor verneint werden.

Hermaphroditismus germinalis beim Menschen.

Von Professor **W. Berblinger.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena.)

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Die großen Fortschritte auf dem Gebiete der Vererbungswissenschaft haben auch mehr Licht in die Frage nach den geschlechtsbestimmenden Ursachen gebracht. Die Ansicht, daß die Geschlechtsdeterminierung erst nach der Vereinigung der beiderlei Geschlechtszellen erfolge, also eine epigame sei, kann als abgetan gelten. Die Mehrzahl maßgebender Forscher nimmt heute an, daß schon ehe die Geschlechtszellen sich treffen, in ihnen eine bestimmte sexuelle Tendenz, männlich oder weiblich gerichtet, vorhanden ist. Demnach wäre schon vor der Vereinigung des Ovulum mit dem Spermium durch die den einzelnen Geschlechtszellen eigentümliche sexuelle Richtung das Geschlecht progam bestimmt. Im Augenblick der Befruchtung wird durch derart eingestellte Geschlechtszellen das Geschlecht des Embryo endgültig fixiert. Man kann insofern Kolisko beipflichten, daß die Geschlechtsbestimmung eine progame und zugleich syngame ist, wenn man den zusammentreffenden Geschlechtszellen nur eine geschlechtliche Tendenz zuerkennt, die sich erst auswerten kann im Vorgange der Befruchtung. Untersuchungen ergaben, daß auch bei Säugetieren zwei Arten von Chromosomen in den

Geschlechtszellen vorkommen, nämlich neben solchen von gewöhnlicher Gestalt und Größe, den Autochromosomen, andere mit einer für die Spezies abweichenden Form — Heterochromosomen oder Geschlechtschromosomen genannt.

Weiterhin wurde festgestellt, daß sich die beiderlei Geschlechtszellen durch die Chromosomenzahl unterscheiden können. Während die Chromosomenzahl in der menschlichen Oocyste 24 beträgt, fand M. F. Guyer*) im Hoden eines Negers Spermatozyten mit nur 22 Chromosomen. Bei der Reifeteilung männlicher Keimzellen bilden sich solche mit gerader Chromosomenzahl und andere mit unpaarem Chromosom (X-Chromosom). Diese X-„Elemente" sind nach Lenz geschlechtsbestimmende Ursache, es gibt also einen sexuellen Dimorphismus auch der Spermatosomen.

Beim menschlichen Weibe sollen nur Keimzellen vorhanden sein, die ausschließlich nach einer geschlechtlichen Seite gerichtet sind (homogametisches Geschlecht), im Hoden würden zwei einander geschlechtlich entgegen gerichtete Keimzellen gebildet (heterogametisches Geschlecht). Treffen Zellen des homogametischen Typus mit solchen des heterogametischen, welches in seiner Potenz dominant ist, zusammen, dann erhält der Embryo das Geschlecht des heterogametischen Elternteils. Finden sich Keimzellen des heterogametischen Geschlechts zu solchen des homogametischen, ohne diesen entgegengerichtet zu sein, dann kommt im Geschlecht des Embryo der homogametische Elternteil zum Durchschlag. Die Potenz der entgegengerichteten Keimzellen im heterogametischen Elterngeschlecht bliebe in solchem Falle, wenn freilich nur latent, erhalten.

Mit dieser von Lenz[1]) stammenden Auffassung über die Geschlechtsdeterminierung steht keineswegs die entwicklungsgeschichtliche Auffassung in Widerspruch, daß die erste Anlage der Keimdrüse[2]) wie des gesamten Genitalsystems keine sexuelle Differenzierung erkennen läßt. Ich stelle mir vor, daß eben durch den geschlechtsbestimmenden Faktor das Epithel der Coelomwand, die Keimfalte, erst zum Testis oder Ovarium sich weiter differenziert, so wie jener Faktor sich auf die gesamten somatischen Zellen geltend macht, sogenanntes Somageschlecht. (Lenz.) In diesem Sinne wäre auch die erste Anlage des äußeren Genitale nur scheinbar eine indifferente, besäße schon eine bestimmte sexuelle Richtung, die jedoch noch nicht morphologisch zum Ausdruck kommt.

Die differenzierten Keimdrüsen hätten eine lediglich „protektive" Bedeutung für die Entfaltung der gesamten homologen Sexusmerkmale.

Es ist nach den Tierexperimenten über geschlechtliche Umstimmung wahrscheinlich, daß durch die Keimdrüse die latent vorhandenen Potenzen zur Ausgestaltung der heterologen Sexuszeichen in ihrer Entwicklung gehemmt werden, daß diese Wirkung eine inkretorische Funktion der Geschlechtsdrüse ist.

Die Versuche Sands lassen daran kaum noch einen Zweifel aufkommen. Wurde kastrierten Meerschweinchenweibchen ein Testis erfolg-

---

*) F. M. Guyer: Accessory Chromosomes in man Biological Bulletins 1910.

[1]) Lenz: Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes und die Bestimmung des Geschlechtes beim Menschen. Jena 1912.

[2]) Anmerkung: Das Stroma der menschlichen Keimdrüse soll doppelt geschlechtlich angelegt sein.

reich eingepflanzt, so trat als somatische Reaktion Klitorishypertrophie auf, feminierte Kastratenmännchen zeigten Milchdrüsenvergrößerung.

So würde von den beiden Entwicklungsmöglichkeiten unter dem Einfluß der Geschlechtsdrüse die eine latent bleiben, die andere manifest werden, als Sexualcharakter hervortretend.

Manche Erscheinungen bei präpuberalem Hypogenitalismus scheinen mir so deutbar, daß bei geringer Dominanz der Keimdrüse neben den füglich schwach ausgeprägten, homologen Sexuszeichen die latent heterologen eher auffällig werden. Doch wäre es fehlerhaft, hier von einem Umschlagen nach der heterologen Seite zu sprechen.

Die gesamten Sexuszeichen werden am besten nach Polls Vorschlag in essentielle (Art der Gameten) und akzidentelle getrennt, wobei leztere wieder in zwei Hauptgruppen, nämlich genitalsubsidiäre Zeichen — Leitungswege der Geschlechtsorgane, Kopulationsorgane usw. — und extragenitale zergliederbar sind. Zu den extragenitalen Geschlechtsmerkmalen gehören die psychische Verfassung, die Stimmbildung, Art der Behaarung, Körperbau, Hautbeschaffenheit.

Diese Einteilung der Sexuszeichen will v. Keußler noch dahin abgeändert wissen, daß Polls Gruppe II, welche die Signa sexualia accidentalia umfaßt, in je eine die anatomischen Merkmale und eine die psychischen betreffende Unterabteilung geschieden wird.

Auf dem Boden der entwickelten Anschauungen läßt sich eine genetische Betrachtung der Zustände anstellen, welche durch eine Vermischung der beiderseitigen, einander konträren Geschlechtsmerkmale oder durch der Keimdrüse nicht homologe Geschlechtscharaktere gekennzeichnet sind.

Ein solches Zwittertum kommt auch beim Menschen in den verschiedensten Graden ausgeprägt vor.

Zum Begriff des Hermaphroditismus fordert Kolisko[3]) in jedem Falle das Vorhandensein zwittriger Bildungen am Genitale; eine Einengung des Begriffes, die mir theoretisch nicht berechtigt erscheint, so schwierig es auch werden kann, im Einzelfalle das Nebeneinander von extragenitalen, somatischen oder gar psychischen homologen wie heterologen Sexuszeichen sicher zu beweisen. Auch der Versuch einer Abgrenzung eines hermaphroditischen Zustandes der Genitalien von Mißbildungen an denselben scheint mir an richtiger Fragestellung vorbeizugehen.

Für die Mehrzahl der primären Fehlbildungen an Organen oder auch Organsystemen wissen wir, abgesehen von amniogenen Mißbildungen, kaum etwas über die kausale Genese. Der Hermaphroditismus gehört zweifellos zu den Störungen des Formwechsels, oder wie Pick[4]) sagt, zu den Mißbildungen. Da ich ihn aber nicht im Sinne Koliskos eingeschränkt sehen möchte, so vermag ich andrerseits auch nicht allein am Genitale vorhandene zwittrige Bildungen stets als lokal-mechanisch entstanden zu betrachten. Die grundsätzliche Trennung in einen echten und falschen Hermaphroditismus sollte man aufgeben, und besser von Voll- und Teilzwittern (Stieve) sprechen, wobei graduelle Differenzen durch entsprechende Beisätze ausreichend hervorzuheben wären.

---

[3]) Kolisko: Zwitterbildungen. Beiträge für gerichtliche Medizin. Bd. IV, 1922.

[4]) Pick: Über den wahren Hermaphroditismus des Menschen und der Säugetiere. Berl. Klin. Wochenschrift 1916. Nr. 42/43.

v. Keußler hat es unternommen, in Anlehnung an Polls Einteilung der Sexuszeichen ein System der möglichen Formen von Zwitterbildung aufzustellen, aber doch den Begriff des Pseudohermaphroditismus beibehalten. Er geht dabei von dem Standpunkt aus, daß als essentielles Geschlechtsmerkmal nur die Geschlechtszelle oder sicher erkennbare Vorstufen dieser betrachtet werden sollen und kommt zu dem Ergebnis, für den Pseudohermaphroditismus eine fragliche und eine sichere Form zu unterscheiden. Ein sicherer Pseudohermaphroditismus darf nur dann angenommen werden, wenn einerlei Gameten nachgewiesen sind, das Fehlen konträrer Geschlechtszellen festgestellt worden ist.

Den Vollzwitter — Hermaphroditismus verus s. germinalis — kennzeichnet das gleichzeitige Vorhandensein von Keimzellen oder Keimzellenvorstufen, nämlich Gametogonien oder Gametocyten beider Geschlechter.

Dieser Forderung genügende Beobachtungen am Menschen gibt es nur sehr spärliche im Vergleich zur umfangreichen Kasuistik des sogenannten Pseudohermaphroditismus. (Vgl. v. Neugebauer.)[5]) In den wenigen Fällen eines germinalen Hermaphroditismus boten die beiderlei Geschlechtszellen stets eine geringe und verschiedene Weiterentwicklung, waren mit zwei Ausnahmen zu einem Organgebilde, einem sogenannten Ovotestis oder Testovarium vereinigt.

Dies Verhalten zeigt auch meine eigene Beobachtung, welche zu den wenigen sichergestellten von germinalem Zwittertum beim Menschen gehört[6]) und eine Differenzierung der Geschlechtszellen beider Art bis zu Gametogonien und Gametocyten darbietet, wie sie bisher nicht in einem Ovotestis gefunden worden ist.

Bei einem 17jährigen Hermaphroditen, der als Zwillingskind geboren wurde, war anläßlich einer Operation und nach dieser eine genaue klinische Untersuchung möglich. Zunächst als Mädchen erzogen, zeigte der Zwitter ein knabenhaftes Gebahren. Die äußeren Genitalien als rein weibliche angesprochen, fielen durch eine besonders große „Klitoris" auf, welche Erektionen zeigte. Die Menstruation setzte mit dem 16. Lebensjahre ein, kehrte in gleichmäßigem Intervall wieder.

Trotz kräftigem Körperbau (Länge 160 cm), Behaarung der Oberlippe, tiefer Stimme, ist der allgemeine Habitus ein weiblicher. (Abb. I.)

Die Genitalbehaarung entspricht dem femininen Typus, die lange, daumendicke „Clitoris", mit Präputium circulär versehen, besitzt eine in einen Blindsack auslaufende Urethralmündung. Das rechte große Labium umschließt einen beweglichen, runden Tumor, Vagina, weibliche Urethra und Hymen sind vorhanden.

Durch Laparotomie (1922) wurde eine links neben dem Uterus gelegene cystische Geschwulst aus dem „Eierstock" ausgeschält, ohne nachträgliche histologische Untersuchung. Ein dem Ovarium entsprechendes Gebilde blieb zurück, während rechterseits ein Eierstock an gewöhnlicher Stelle zu fehlen schien. Mit der Operation verband man die Exstirpation des im rechten Labium liegenden Tumors, zu welchem ein drehrunder Strang verlief, ferner wurde der vergrößerte Genitalhöcker (Penis) abgetragen. Die von mir vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab, daß ein Penis mit 2 Corpora cavernosa, je mit einer Arteria profunda, doch ohne Urethra, vorliegt. Die Partie mit blindendigender Urethra wurde, um das Präparat erhalten zu können, nicht zerlegt.

---

[5]) v. Neugebauer: Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908.

[6]) Auf die diesbezügliche Kasuistik: I Salén-Pick, II Garré-Simon, III Uffreduzzi, IV Gudernatsch, V Kleinknecht, VI Polano, sichere Fälle von Ovotestis, bzw. Testovarium, die Mitteilungen von Wrany-Obolonski, wie Photakis über glandulären, lateralen, bzw. bilateralen Hermaphroditismus gehe ich nicht ein. Herr med. prakt. Schauerte, der die klinische Untersuchung des im folgenden geschilderten Falles durchführte, wird in seiner Mitteilung darauf zurückkommen.

Der zu dem labialen Tumor ziehende Strang entspricht histologisch vollständig einer Tube im ampullären Abschnitt, die glatte Ringmuskulatur ist gut entwickelt, nur schwach die Längsmuskulatur, die Falten bildende Schleimhaut ist mit zylindrischem Epithel überzogen.

Der aus dem Labium herauspräparierte Tumor enthält, räumlich zwar getrennt, aber doch nahe beieinander liegend, sowohl typisches Hodengewebe mit vielen Zwischenzellen (Abbild. II), wie Ovarialsubstanz mit Primitivfollikeln, kleinen Graafschen eihaltigen Bläschen (Abbild. III), mit einem in Rückbildung begriffenen Corpus luteum, umgeben von fetthaltigen Thecaluteïnzellen (Abbild. IV). Die Hodenkanälchen, einander berührend, ohne hyaline Beschaffenheit ihrer Wand, sind von Sertolischen Stützzellen ausgekleidet, über und zwischen welchen auch Mitosen zeigende Spermatogonien sich finden und einzelne Spermatocyten. (Abbild. V).



Abbildung 1 (4483). 17 jähr. Individuum (geb. 13. Novemb. 1905) mit weiblichem Habitus. Aufnahme 1922, einige Wochen nach operativer Entfernung des Ovotestis.

Manchmal finden sich über den Spermatogonien noch 2—3 Zellagen, so daß man an Spermatidenbildung erinnert wird.

Spermien enthalten weder die Samenkanälchen, noch die Kanäle des regelmäßig entwickelten Nebenhodenkopfes.

Die stark fetthaltigen Zwischenzellen sind gerade dort in dichten Haufen vorhanden, wo die Kanäle nur von Stützzellen überzogen sind. Die Form dieser Zwischenzellen ist eine ganz typische.

Zusammen mit dem Einwuchern des Rete testis möchte ich die Zwischenzellenvermehrung im wesentlichen als einen Versuch zur Hodenregeneration auffassen, jedenfalls nicht in den vielen Zwischenzellen den anatomischen Ausdruck für eine besonders starke inkretorische Hodenfunktion erblicken. Samenbildendes Epithel und Zwischenzellen gehören nach einer von mir an anderer Stelle [7]) vertretenen Anschauung funktionell zusammen.

Ich muß daran vorläufig festhalten, entgegen der Ablehnung, welche meine Ansicht durch Berberich und Jaffé gefunden hat. Ich habe ja gerade betont, daß als Bildungsstätte der Inkrete die Samenstammzellen in Betracht kommen. Da auch vor der Pubertät diese Elemente schon vorhanden sind, es nicht einmal als sicher gelten kann, ob Stützzellen und Samenstammzellen funktionell von einander getrennt werden müssen, so sehe ich mich durch den Einwand noch nicht widerlegt, daß sich im kindlichen Hoden schon Zwischenzellen finden, zu einer Zeit, ehe überhaupt die Spermiogenese einsetze. Samenstammzellen sind eben auch schon vorhanden. Jedoch räume ich gerne ein, daß die Bedeutung der Zwischenzellen recht wenig geklärt ist. Versuche, auf verschiedenen Wegen eine Vitalfärbung der Zwischenzellen gesunder und atrophischer Hoden zu erzeugen, die Wege des Farbstoffes vom Samenepithel zum Interstitium und umgekehrt sichtbar zu machen,

---

[7]) Berblinger: Über die Zwischenzellen des Hodens. Verhandlungen der deutschen Pathol. Gesellschaft. Jena 1921.

mußten aus äußeren Gründen unterbrochen werden. Ich behalte mir die Fortsetzung dieser Experimente an geeigneten Tieren vor, bemerke nur, daß auch von den Epithelien des Nebenhodens Farbstoff in körniger Form aufgenommen wird.

Der beschriebene typische Ovotestis umschließt also Geschlechtszellen beider Art mit einem ziemlich fortgeschrittenen Grade der Differenzierung.

Der höhere Reifungsgrad scheint mir an den weiblichen Geschlechtszellen erreicht zu sein, zum mindesten in funktioneller Hinsicht, da der Hermaphrodit seit einem Jahre regelmäßig menstruiert war, auch die genitalsubsidiären Sexuszeichen ausgesprochen nach der weiblichen Richtung hin eine Ausprägung erfahren haben. Die Verhältnisse pflegen übrigens meist so zu liegen, daß der weibliche Anteil des Ovotestis an Differenzierungshöhe voransteht, den testikulären mantelartig umgibt. Daß die männliche Komponente der zwittrigen Geschlechtsdrüse einen inkretorischen Einfluß ausgeübt hat, dafür spricht die Umgestaltung des Genitalhöckers zu einem Penis, viel mehr noch das Verhalten der Patientin nach der Operation. Die Menses wurden stärker, der jetzt auf das männliche Geschlecht gerichtete Sexualtrieb trat intensiv auf. Es fand Geschlechtsverkehr statt, wobei sich die Person gonorrhoisch infizierte. Über den Grad der Vermischung der tubulären, genitalsubsidiären Sexuszeichen erlaubt die vorwiegend klinische Beobachtung kein Urteil; am Ovotestis war jedenfalls ein Eileiter vorhanden.

Ebenso ist der äußere Habitus (extragenitale Geschlechtszeichen) ein im wesentlichen weiblicher, was mit der allgemeinen Erfahrung übereinstimmt, daß beim „externen maskulinen" Teilzwitter sich die extragenitalen Geschlechtscharaktere weiblich verhalten, wenn das äußere Genitale weiter weiblich entwickelt ist. Ob mit der exstirpierten Zyste auch auf der linken Seite Teile eines Ovotestis zugleich entfernt worden sind, läßt sich bei der unterbliebenen histologischen Untersuchung nicht sagen. Es ist auch unsicher, ob das linkerseits nur als Ovarium angesprochene zurückgelassene Gebilde lediglich Eierstocksgewebe enthält.

Der veränderte psychosexuelle Zustand bald nach der Operation macht es einigermaßen wahrscheinlich. Ist diese Voraussetzung richtig, dann wäre der Hermaphrodit durch die Entfernung des Ovotestis zum Vollweibe geworden, sein Geschlecht jetzt in juristischer Hinsicht eindeutig.

Aus den oben genannten Gründen wird die Erörterung überflüssig, ob die geschilderte Beobachtung als bilateraler oder unilateraler Hermaphroditismus aufgefaßt werden soll. Der rechterseits festgestellte Ovotestis schließt jedenfalls die rein laterale Form des Hermaphroditismus aus.

Meine Auffassung, daß Zwischenzellen und samenbildendes Epithel zwar eine funktionelle Einheit bilden, in den Spermiogonien selbst aber die Sexualhormone produziert werden, findet durch die mitgeteilte Beobachtung eine Stütze, mag auch der Grad der Männlichkeit von der Intensität der Spermiogenese einigermaßen abhängig sein. (Tiedje.) Von anderen wie mir konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß selbst starke Zwischenzellproliferationen allein für die inkretorische Hodenfunktion nicht ausreichend sind. Die Frage harrt noch der Lösung, ob

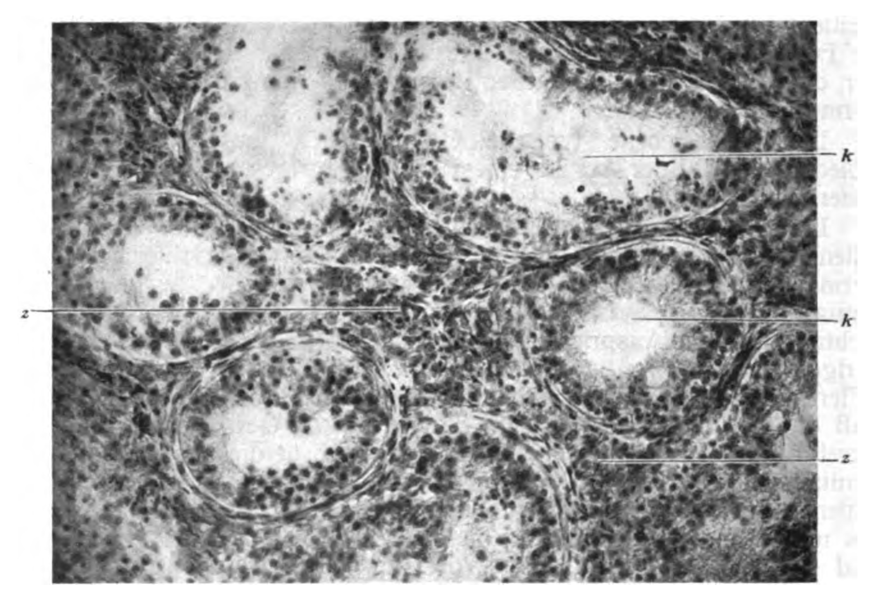


Abbildung 2 (4483). Testikulärer Teil des Ovotestis. Typische Hodenkanälchen (*k*) mit mehrschichtigem Epithel, Stützzellen, Spermatogonien und Spermatocyten. Große Komplexe, stark fetthaltiger Zwischenzellen (*z*).
Mikrophotogramm: Zeiß Apochromat 16 mm Kompens. Ok. 4. Vergrößerung zirka 128 fach.

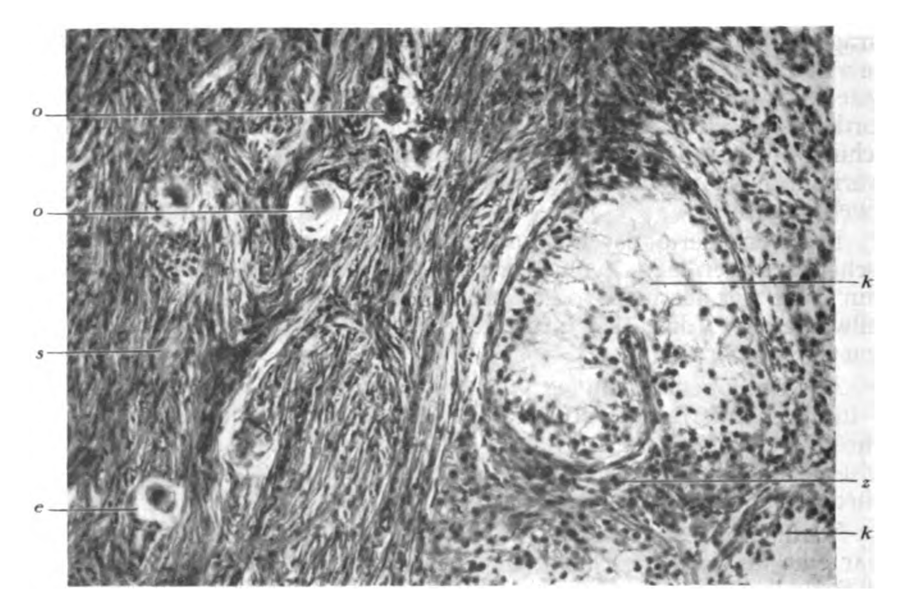


Abbildung 3 (4483). Ovotestis mit reichlichem Ovarialstroma (*s*), in diesem eihaltige Graafsche Follikel (*o*) mit deutlichem Follikelepithel (*e*). Neben dem ovariellen Bezirk typisches Hodengewebe mit Samenkanälchen (*k*) und Zwischenzellen (*z*).
Mikrophotogramm: Zeiß Apochromat 16 mm Kompens. Ok. 4. Vergrößerung zirka 128 fach.

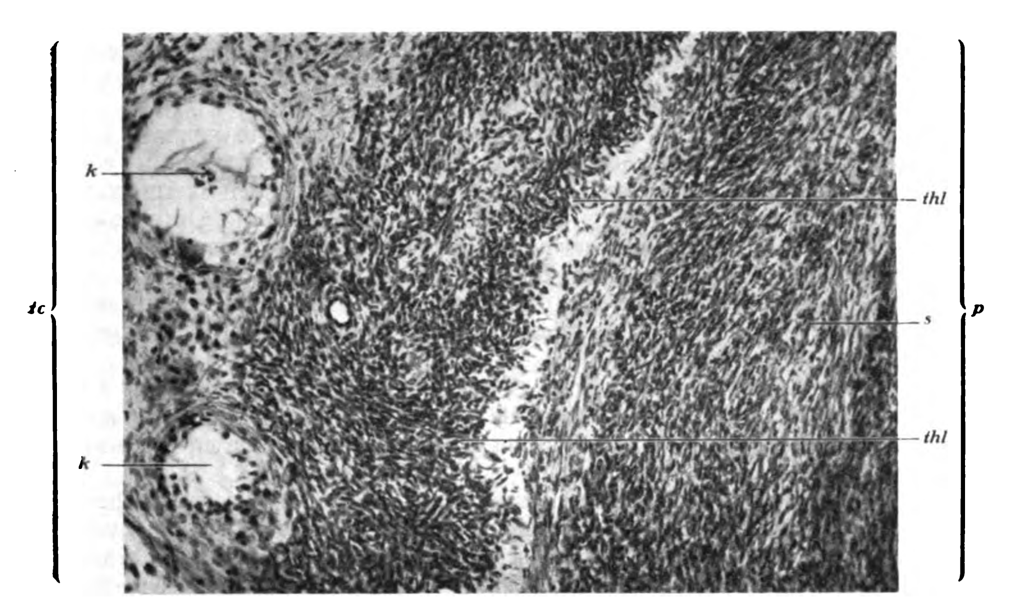


Abbildung 4 (4483). Ovotestis, ovarieller Abschnitt peripher (*p*) vom testiculären (tc). Ovarialstroma (*s*) in diesem ein Corpus luteum mit fetthaltigen Thecaluteinzellen (*thl*). Im zentral gelegenen Hodenteil typische Hodenkanälchen (*k*). Mikrophotogramm: Zeiß Apochromat 16 mm Kompens. Ok. 4. Vergrößerung zirka 128 fach.

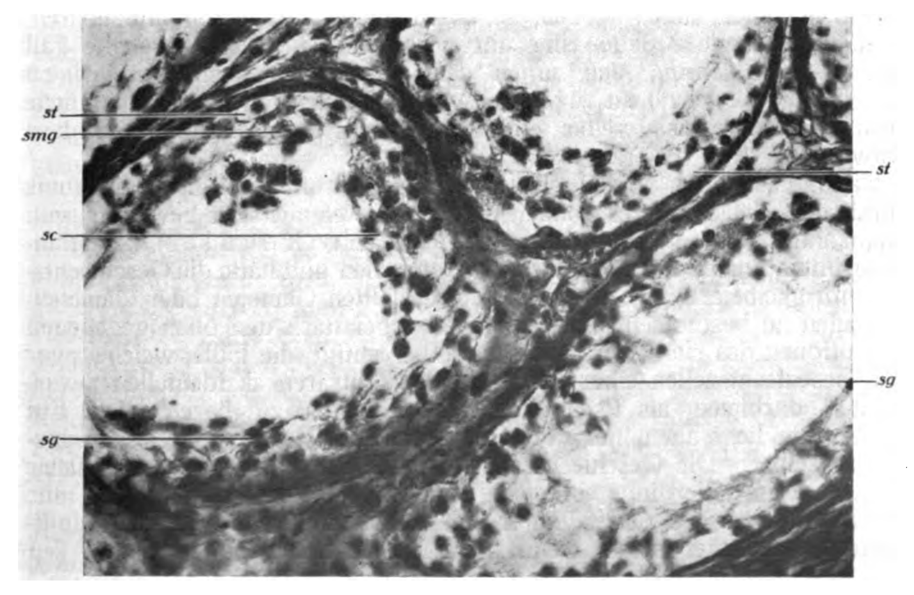


**Abbildung 5 (4483). Testikulärer Teil des Ovotestis. Gruppe von eng aneinander liegenden Hodenkanälchen. Stützzellen (*st*), Spermatogonien (*sg*), auch mit Mitosen (*smg*) und Spermatocyten (*sc*).
Mikrophotogramm: Zeiß Apochromat 8 mm Kompens. Ok. 4. Vergrößerung zirka 256 fach.**

die Stützzellen von dem samenbildenden Epithel als vegetative Elemente abgetrennt werden müssen (B e n d a), oder mit dem spermatogenen Epithel genetisch als identisch betrachtet werden sollen. (S t i e v e.) Darauf will ich aber nicht weiter eingehen.

Den Hermaphroditismus betrachte ich nicht als eine primäre Entwicklungsstörung der Genitalien im Sinne einer Hemmungsbildung oder Excessiventwicklung. T a n d l e r und G r o ß [8]) fassen den Hermaphroditismus als eine Mißbildung auf, sich berufend auf die Ontogenese. Während sie also eine erste hermaphroditische Anlage, einen primitiven Hermaphroditismus der Wirbeltiere ebenso wenig anerkennen wie B e n d a , bekennt sich K a m m e r e r zu einer solchen Annahme, setzt dabei aber eine trotzdem vorhandene, getrennt geschlechtliche Entwicklungstendenz voraus.

Wie ich einleitend auseinandersetzte, kann man auf Grund der Vererbungsforschung das Zwittertum als die Auswirkung auch derjenigen, auf den Embryo übertragenen Entwicklungspotenzen erklären, die sonst latent bleiben.

Gegenüber B e n d a [9]), welcher die bisexuelle Anlage der Keimdrüse in Abrede stellt, würde ich gar keinen Einwand erheben, da ich weiter zurückgreife und für die Zwitter schon ein bisexuell gerichtetes Somageschlecht annehme, indem rezessive Eigenschaften der Elterngeschlechtszellen zu mehr dominanten geworden sind. M i t t a s c h hat ähnliche Anschauungen zum Ausdruck gebracht.

Würde man die primäre Anlage des Geschlechtsapparates höherer Vertebraten für eine rein weibliche erklären, das weibliche Geschlecht als die direkte Fortentwicklung dieser Anlage betrachten, das männliche durch „progressive und regressive“ (B e n d a) Umformung aus dem weiblichen entstehen lassen wollen, so bleibt weiter notwendig aufzuklären, weshalb die erste Anlage eine nur weibliche ist. Der mitgeteilte Fall würde dann lehren, daß unter dem Einfluß einer m ä n n l i c h e n K e i m d r ü s e n e b e n e i n e r w e i b l i c h e n gewisse männliche Sexualcharaktere sich weiter entfalten, mit der Entfernung des Hodens schwinden.

Häufig wird das Vorhandensein eines g e r m i n a l e n Zwittertums durch den Nachweis der Gameten beiderlei Art nicht zu beweisen sein. Man kann dann von einem germinal-vegetativen (v. K e u ß l e r) bzw. glandulär-interstitiellen Zwittertum (P i c k) sprechen und hätte die Geschlechtszugehörigkeit nach dem Typus der festgestellten Gameten oder Gametenvorstufen zu bestimmen. Es scheint mir aber nach den oben gegebenen Definitionen des Hermaphroditismus unberechtigt, die Fälle, welche zwar nur Geschlechtszellen einer Art, aber die konträren akzidentellen Sexuszeichen darbieten als Pseudohermaphroditismus zu bezeichnen. Ein Zwittertum liegt auch hier vor, aber nicht hinsichtlich der Geschlechtsdrüsen selbst. Die Geschlechtszugehörigkeit ist juristisch unter solcher Voraussetzung allerdings eindeutig bestimmt. Unverständlich ist es mir, weshalb K o l i s k o den „Träger eines Ovotestis“ als männliches Individuum bezeichnet, selbst wenn die Differenzierung im ovariellen Teil

---

[8]) T a n d l e r - G r o ß : Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913.

[9]) B e n d a : Hermaphroditismus und Mißbildungen mit Verwischung des Geschlechtscharakters. Lubarsch-Ostertag-Ergebnisse. II. Jahrgang 1895. Druckjahr 1897.



weiter fortgeschritten ist als im testikulären. Gewiß ergibt sich aus den kurzen Darlegungen über die Geschlechtsbestimmung, daß nicht die Keimdrüse das Geschlecht, sondern die sexuelle Richtung der sich vereinigenden Geschlechtszellen die Differenzierung des Keimepithels bestimmt. Wenn aber diese in einem Individuum nach der männlichen wie weiblichen Richtung zugleich erfolgt, dann ist meinem Dafürhalten nach dessen Geschlechtszugehörigkeit eine doppelte, sofern man nach dem Charakter der Geschlechtszellen diese beurteilt.

Fehlen Gameten oder Gametenvorstufen im Ovotestis oder die Keimdrüsen überhaupt, sind aber die genital-subsidiären Sexuszeichen nach der Richtung beider Geschlechter entwickelt, oder entsprechen die extragenitalen Sexuszeichen nicht den genital-subsidiären Geschlechtsmerkmalen, dann ist, wie v. Keußler[10]) richtig sagt, der Hermaphroditismus eben nicht rubrizierbar. Das halte ich für die weitere Erkenntnis vorteilhafter, als ein Genus neutrum aufzustellen. Ist es doch durchaus möglich, daß vorhandenes Keimdrüsengewebe des einen Geschlechtes unter dem Einfluß entgegengesetzt gerichteter, vielleicht sogar antagonistisch wirkender (Steinach) Geschlechtszellen sich zurückbildet, aus einem ursprünglich germinalen oder glandulär-interstitiellen Hermaphroditismus ein nur externes oder internes, nicht mehr glanduläres Zwittertum hervorgeht.

Größte Zurückhaltung ist jedenfalls angezeigt, wenn sich z. B. männliche Gameten in der Keimdrüse nicht finden, sondern nur Zwischenzellen vom Leydigschen Typus, die übrigen Geschlechtscharaktere eine konträre Entwicklung darbieten. Hier wird man eben die Frage nach der Geschlechtszugehörigkeit ebenfalls besser offen lassen, ohne damit das Bestehen eines Zwittertums in Abrede stellen zu wollen.

Im übrigen kann man Pick beipflichten, welcher wie Sauerbeck jede „Gegensätzlichkeit“ zwischen Hermaphroditismus und Pseudohermaphroditismus verwirft, vielmehr eine anatomische Reihenbildung des Hermaphroditismus aufstellt, bei Säugetier und Mensch beginnend, vom testikulären, tubulären Adenom in Eierstocksgeschwülsten bis zum glandulären Vollzwitter.

Funktionierende, d. h. voll ausdifferenzierte Geschlechtszellen beiderlei Art für die Diagnose des germinalen Hermaphroditismus zu fordern, halte ich als ein zu weit gehendes Postulat. Man müßte dann konsequenterweise einen Mann, dessen Keimdrüse gar keine Spermiogenese zeigt, ein Weib mit Ovarien ohne eihaltige Follikel bezüglich ihrer Geschlechtszugehörigkeit anzweifeln, was niemand einfallen wird. In praktischer Hinsicht, bezüglich forensischer Fragen muß mit aller Schärfe hervorgehoben werden, daß es beim Menschen echte Zwitter gibt, deren Keimdrüsengewebe sie beiden Geschlechtern zugleich zuzurechnen zwingt. Der geschilderte Fall lehrt, daß dabei die beiderlei Geschlechtszellen sehr weit differenziert sein können.

Diese Feststellung muß bei der psychiatrischen und gerichtlichen Beurteilung des psychosexuellen Verhaltens mancher Individuen gewürdigt werden.

Wenn ich mich richtig orientiert habe, gibt es nach dem deutschen bürgerlichen Gesetzbuch im Gegensatz zum alten preußischen Landrecht

[10]) v. Keußler: Über einige Fälle von Hermaphroditismus. Zieglers Beiträge. Bd. 67. 1920.



weder geschlechtslose noch doppeltgeschlechtliche Wesen. Der Arzt aber weiß, daß beim Menschen auch germinaler Hermaphroditismus vorkommt, und es ist seine Pflicht, diese Kenntnis an diejenigen weiterzuvermitteln, welchen die Rechtsprechung obliegt. Denn von ihrer Entscheidung hängt das Schicksal so manches Menschen ab, der auf Grund einer angeborenen Bisexualität mit den Gesetzen in Konflikt kommt.

Ohne hier einer zu weit gehenden Nachsicht etwa das Wort reden zu wollen, mag nur an Schopenhauers Aufsatz „Metaphysik der Geschlechtsliebe" erinnert sein, worin er die Geschlechtsliebe, id est Sexualität nebst der Liebe zum Leben als die „stärkste und tätigste aller Triebfedern im Menschen" bezeichnet. Damit greift Schopenhauer, biologisch richtig urteilend, wie jede Persönlichkeit den Anschauungen seiner Zeit voraus.

Die Begriffsumgrenzung des Hermaphroditismus muß streng getrennt behandelt werden von der Frage nach der Geschlechtszugehörigkeit.

Die Antwort auf letztere heißt beim germinalen oder echten Zwitter Mann und Weib. Aber auch wenn der Befund an den Keimdrüsen die Entscheidung männlich oder weiblich gestattet oder unmöglich macht, ist man m. E. berechtigt, bezüglich der Mischung weiblicher und männlicher extragenitaler oder genitalsubsidiärer Sexuszeichen von einem Hermaphroditismus zu sprechen. Er ist dann ein „fraglich essentialer" oder ein akzidenteller, wenn ich hier v. Keußlers Einteilung anwende.

Den Begriff des Hermaphroditismus möchte ich nicht beschränkt haben auf die germinale Doppelgeschlechtlichkeit, sondern ich sehe das Wesen der zwittrigen Zustände in einer Vermischung konträrer Geschlechtscharaktere überhaupt. Diese findet vielleicht ihre Erklärung in einem Hervortreten latent schon vorhandener Eigenschaften und von dieser Auffassung wäre wohl auch ein Weg zu finden zu Tandlers Lehre, nach welcher die sogenannten Geschlechtsmerkmale aus Speziesmerkmalen hervorgegangen sein sollen.

An Versuchen, die äußerst vielgestaltigen Formen des Hermaphroditismus in ein System zu bringen, fehlt es nicht. Die nicht mehr ausreichende Einteilung von Klebs ist von Benda, Pick, Sauerbeck[11]), Hirschfeld[12]), v. Keußler einer grundlegenden Änderung unterzogen worden.

Die Bezeichnungen Bisexualität (glandulärer Vollzwitter), Pseudarrhenie (Benda) und Pseudothelie (nicht glandulärer Zwitter) sind vorgeschlagen worden; v. Keußler unterscheidet einen essentialen, fraglichen essentialen und akzidentellen Hermaphroditismus.

Obwohl ich mir bewußt bin, daß eine Einteilung, bei der von den bisherigen abweichende Benennungen verwendet werden, oft schon deshalb auf Ablehnung treffen kann, will ich doch mit einem Vorschlage zur Klassifizierung der zwittrigen Zustände schließen. Dabei vermeide ich den Namen Hermaphroditismus ganz. Die klassische Skulptur stellt den Hermaphroditen dar mit Phallus und extragenitalen weiblichen Sexuszeichen. Die im folgenden gebrauchten Wortbildungen Androgynie und Gynandrie möchte ich ähnlich verstanden wissen, wie wir etwa mit dem Namen Fibroadenom, dessen beide geweblichen Kom-

---

[11]) E. Sauerbeck: Über den Hermaphroditismus usw. Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie. Bd. III, 1909.

[12]) Hirschfeld: Sexualpathologie. Band I. Bonn 1917.



ponenten hervorheben wollen, aber doch, um bei dem Beispiel zu bleiben, auf das Adenom den Nachdruck legen. In das Schema ist gleichzeitig die Geschlechtszugehörigkeit miteinbezogen, und da das Geschlecht nur nach den Geschlechtszellen absolut sicher bestimmbar ist, sind die nicht germinalen Anteile der Keimdrüsen unter die akzidentellen Sexuszeichen aufgenommen.

Formenkreis der Vermischung der beiderlei Geschlechtscharaktere.	Geschlechtszugehörigkeit.
I. Dimorphismus sexualis certus[13]) quoad sexum. a) germinalis: beiderlei Gameten bzw. Gametenvorstufen, inkl. Follikelepithel und Stützzellen.* Signa sexualia accidentalia gemischt.	♂ + ♀
b) non germinalis: 1. Gynandria: sicher männliche Gameten, bzw. Vorstufen, sicher keine weiblichen Gameten usw.* Signa sexualia accidentalia, gemischt oder konträr.	♂
2. Androgynia: sicher weibliche Gameten usw., sicher keine männlichen Gameten usw. Signa sexualia accidentalia, gemischt oder konträr.	♀
II. Dimorphismus sexualis incertus quoad sexum. Keinerlei Gameten bzw. Gametenvorstufen usw.* Signa sexualia accidentalia, gemischt oder einem der beiderlei Keimdrüsenzwischengewebe konträr.	(♂ + ♀)? ♂? ♀?

Nachdruck verboten.

Tuberöse Hirnsklerose mit verschiedenartigen Mißbildungen und Geschwülsten.

Von **Dr. Maria-Pia Kirch-Hertel,** früher am Institut.
(Aus dem Pathologischen Institut zu Würzburg. Direktor: Geheimer Hofrat Prof. M. B. Schmidt.)

Die tuberöse Hirnsklerose gehört zweifellos zu den selteneren Krankheiten, wenn auch in den letzten 15—20 Jahren eine gewisse Häufung von einschlägigen Beobachtungen aus der Literatur ersichtlich ist. Eine im Jahre 1911 erschienene Zusammenstellung von Walther Fischer enthält 58 derartige Fälle, eine weitere von Bielschowsky und Gallus vom Jahre 1913 insgesamt 78. Seitdem scheinen nicht mehr sehr viele neue Fälle hinzugekommen zu sein. Allerdings mögen wohl nicht sämtliche festgestellten Beobachtungen dieser Art publiziert worden sein.

Das Interesse an der tuberösen Hirnsklerose ist aber noch mehr als in der Seltenheit ihres Vorkommens begründet in der ganz überraschend häufigen Kombination dieser Hirnaffektion mit verschiedenartigen pathologischen Befunden an den sonstigen Körperorganen. Dadurch kann ein recht wechselvolles klinisches und pathologisch-anatomisches Bild entstehen, und doch zeigen bei näherer Betrachtung alle Fälle weitgehende prinzipielle Ähnlichkeiten, und zwar im Sinne von Entwicklungs-

[13]) Mit dem Adjektiv „sexualis" sind hier die gesamten Geschlechtscharaktere gemeint.

störungen, die teils als Mißbildungen in Erscheinung treten, teils als angeborene Geschwulstbildungen, letztere besonders in Nieren, Herz und Haut, aber auch an mancherlei anderen Körperstellen.

Gerade in dieser Hinsicht rechtfertigt sich die kurze Publikation eines 1922 im Würzburger Pathologischen Institut beobachteten Falles von tuberöser Hirnsklerose mit multiplen Mißbildungen und Geschwülsten, zumal er außerdem noch durch einige Eigentümlichkeiten allgemeiner Art aus dem Rahmen der bisher mitgeteilten Fälle etwas herausragt.

Bemerkenswert erscheint zunächst, daß der Patient zu Lebzeiten keinerlei Symptome erkennen ließ, die an die Möglickkeit einer tuberösen Hirnsklerose hätten denken lassen. Er hatte zwar nur fünf Tage lang in klinischer Bobachtung gestanden (innere Abteilung des Juliusspitals, Oberarzt: Priv.-Doz. Dr. Alfons Foerster), aber nichts von intellektuellen, psychischen oder sonstigen cerebralen Störungen gezeigt, und auch den Angehörigen war niemals etwas von geistigen Anomalien, von Epilepsie oder dgl. aufgefallen, nur soll er stets „etwas still und eigenbrödlerisch" gewesen sein. Klinisch waren lediglich festgestellt worden: starke Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis, allgemeine Stauungsorgane und Oedeme. Die am 30. Juni 1922 wenige Stunden post mortem vorgenommene Sektion (Inst. Sekt. Nr. 221/22, Obduzent: Priv.-Doz. Dr. Eugen Kirch) führte denn auch zur Bestätigung der klinischen Diagnose und ergab insbesondere am Herzen starke Koronarsklerose, Myokardschwielen, sowie beiderseitige Hypertrophie und Dilatation mit marantischen Thromben, förderte aber außerdem den überraschenden Befund einer tuberösen Hirnsklerose mit verschiedenartigen, weiter unten zu erörternden Nebenerscheinungen zutage. Bedenkt man nun, daß noch im Jahre 1910 H. Vogt angeben konnte, daß in keinem der bis dahin beobachteten Fälle von tuberöser Hirnsklerose Idiotie oder Imbezillität vermißt wurde, und daß außerdem in allen Fällen mit Ausnahme nur eines von Bourneville mitgeteilten Falles auch Epilepsie nachgewiesen werden konnte, so muß das völlige Fehlen klinischer Erscheinungen in unserem Falle sehr auffallen. Dies umsomehr, als die sklerotischen Herde in beiden Großhirnhemisphären in ziemlich reichlicher Anzahl und bis zu Kirschgröße sich fanden; sie waren regellos verstreut, besonders aber im Innern der dadurch vielfach verbreiterten Windungen festzustellen, speziell in den Polen der Stirn- und Schläfenlappen, zeigten graue bis grauweiße Farbe, derbe Konsistenz, ohne scharfe Grenzen und hoben sich bei Betastung sehr deutlich von der umgebenden normal weichen Hirnsubstanz ab. Auch die histologische Untersuchung ergab das für tuberöse Hirnsklerose häufig beschriebene Bild der sehr starken unregelmäßigen Gliawucherung auf Kosten der nervösen Elemente, und dazwischen vielfach die in ihrer Deutung oft umstrittenen großen protoplasmareichen atypischen Zellen, die in mannigfacher Gestalt auftreten und gelegentlich mehrkernig sind. Ferner prominierten im vorliegenden Falle, wie so sehr häufig bei tuberöser Hirnsklerose, zahlreiche kleine bis hanfkorngroße Knoten von der Hirnsubstanz aus ins Lumen der Ventrikel hinein, und zwar hier im Bereich der beiden Seitenventrikel und des dritten Ventrikels. Diese subependymären Ventrikelknötchen waren besonders hart und mehr rein weiß, sie zeigten mikroskopisch scharf umschriebenes, dichtes gliöses Gewebe mit erstaunlichen Mengen von Corpora amylacea und eng zusammengelagerten, eigentümlichen Kalkmassen, die großenteils den Eindruck verkalkter Myelintrümmer erweckten. Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata und vierter Ventrikel waren frei von Veränderungen.

Hiernach kann an der Diagnose einer tuberösen Hirnsklerose nicht gezweifelt werden.

Eine zweite Eigentümlichkeit unseres Falles liegt in dem hohen Alter des Patienten. Im allgemeinen wird die tuberöse Hirnsklerose ja nur bei Kindern und jugendlichen Individuen beobachtet. Die genannte, 58 Fälle umfassende Zusammenstellung W. Fischers betrifft 15 Fälle in den ersten 3 Lebensjahren, weitere 14 im 4.—10. Jahre, 17 im 2., 11 im 3. Dezennium und nur einen einzigen von Vogt publizierten Fall im 35. Lebensjahre. Bielschowsky und Gallus er-

wähnen noch 2 Fälle aus dem 5. und je einen aus dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Von den seitdem veröffentlichten Beobachtungen erreichte der Träger im Falle Böhm das 33. und im Falle Hanser das 35., im Falle Shimoda das 40. Lebensjahr, und einer der 3 von Berg mitgeteilten Fälle betraf einen 66 jährigen Mann, bei dem die tuberöse Hirnsklerose zwar nicht einwandfrei erwiesen, aber nach Lage der ganzen Verhältnisse als wahrscheinlich anzusehen ist. In unserem Falle erreichte der Patient nun ein Alter von 67 Jahren, also mit das bisher höchste Alter bei tuberöser Hirnsklerose überhaupt. Es ist anzunehmen, daß der Patient sogar noch viel länger unbeeinträchtigt hätte leben können, wenn nicht ganz unabhängig von der Hirnsklerose eine Herzinsuffizienz hinzugetreten und den letalen Ausgang verursacht hätte.

Diese beiden Eigentümlichkeiten unseres Falles, nämlich die völlige klinische Symptomlosigkeit einerseits und das erreichte hohe Alter von 67 Jahren andererseits sind in ihrem Zusammentreffen nun sicher nicht etwas rein Zufälliges, vielmehr scheint mir hier ein innerer Zusammenhang zu bestehen. Auch der 66 Jahre alt gewordene Mann in der Mitteilung Bergs zeigte keinerlei cerebrale Störungen, er war geistig sogar sehr regsam. Die 33 jährige Patientin im Falle Böhm war gleichfalls klinisch ganz symptomfrei, eine Eklampsie bildete die zufällige Todesursache. Gegenüber den sehr seltenen Fällen dieser Art, die ganz frei sind von entsprechenden klinischen Hirnerscheinungen und ein vorgeschrittenes oder sogar hohes Alter erreichen, bis sie irgendwelchen interkurrenten Erkrankungen erliegen, sehen wir eben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von tuberöser Hirnsklerose mehr oder weniger ausgesprochene cerebrale Symptome und einen letalen Ausgang (häufig im epileptischen Anfall) schon im Kindesalter oder nur wenig später. Es scheint also diese Hirnaffektion, sobald sie klinisch in Erscheinung tritt, in der Regel die Lebensdauer doch irgendwie zu beeinträchtigen, sei es direkt durch Sitz und Ausdehnung der Herde, sei es indirekt durch Schaffung einer geringeren Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus gegenüber hinzutretenden Erkrankungen. Wohl nur die vereinzelten Ausnahmefälle von symptomfreiem und daher nicht diagnostizierbarem Verlauf scheinen Aussicht auf ein höheres Lebensalter zu haben; sie werden dann meist erst zufällig bei Obduktionen entdeckt, ohne daß dabei etwa, wie gerade unser Fall zeigt, Ausdehnung der Hirnaffektion und Stärke der Nebenerscheinungen geringer sein müssen.

Zu dem bisher skizzierten Bilde der Hirnaffektion gesellen sich nun im vorliegenden Falle noch einige den übrigen Organismus betreffende Mißbildungen hinzu, die im Rahmen des Gesamtbildes eine besondere Bedeutung erhalten.

Hier ist erstens einmal das Bestehen einer echten diffusen Pankreashyperplasie hervorzuheben, deren Vorkommen ja überhaupt nur recht selten beobachtet wird und bis zu den beiden kürzlich unabhängig voneinander erfolgten Veröffentlichungen von Rößle und von Sklawunos sogar umstritten war. Die Bauchspeicheldrüse unseres Falles ist vollkommen proportional gebaut, aber ungewöhnlich groß, nämlich 28 cm lang, durchschnittlich 7 cm breit und 4 cm dick, gegenüber den von Sklawunos berechneten Normalmaßen von 18, 4 : 5 : 2,5 cm. Ihr Gewicht beträgt 155 g gegenüber

83,4 g normalerweise (nach Sklawunos). Diese Maßzahlen gehen zweifellos über die physiologische Variationsbreite weit hinaus, bezeichnet doch auch Rößle ein Pankreasgewicht von 120—130 g als Höchstgewicht der Norm. Ebenso ist das relative Gewicht in Bezug auf das Körpergewicht (letzteres hier 71 kg, Körpergröße 165 cm) mit 0,22 Prozent wesentlich höher als der in Vierordts „Daten und Tabellen" angegebene Normaldurchschnittswert von 0,15 Prozent. Das auf Leber- und Herzgewicht bezogene relative Pankreasgewicht, auf dessen Wichtigkeit Rößle hinweist, ist in unserem Falle wegen der starken Stauungsatrophie der Leber bzw. wegen der Herzhypertrophie nicht recht zu verwerten. Da im übrigen weder makroskopisch noch mikroskopisch etwas Abweichendes am Pankreas festzustellen ist, insbesondere keinerlei nennenswerte Vermehrung von Fett oder Bindegewebe und auch kein wesentlich gesteigerter Blutgehalt, so muß von einer echten Hyperplasie des gesamten Organs gesprochen werden. Ein Diabetes mellitus bestand dabei nicht. Die vorliegende Bauchspeicheldrüse entspricht durchaus dem von Sklawunos mitgeteilten Fall von echter diffuser Pankreashyperplasie; das absolute Pankreasgewicht betrug bei diesem 182 g, das relative 0,28 Prozent.

Als weitere Mißbildung findet sich in unserem Falle eine echte Nebenlunge linkerseits. Es handelt sich um ein neben dem linken Unterlappen, vorne an seiner Basis gegen die Herzspitze zu befindliches, von Pleura überzogenes Gebilde, von bananenähnlicher Form und etwa von der Größe 10 : 4 : 2 cm, das mit dem vorderen unteren Rand des Unterlappens nur durch einen kaum bleistiftdicken, reichlich 1 cm langen, fibrösen Strang zusammenhängt. Sonst erscheint es ganz selbständig, ist durchaus lufthaltig wie das andere Lungengewebe, aber etwas pigmentärmer als dieses. Zu sonstigen Organen hat diese Nebenlunge keine direkten Beziehungen. Die beiden Lappen der linken Hauptlunge zeigen dabei keinerlei Abweichung in Größe und Form; auch ist das Zwerchfell intakt. Mikroskopisch finden sich in dem genannten Stiel der Nebenlunge ein etwa stricknadeldicker Bronchus ohne knorpelige Wandung, zwei kleine Nerven sowie mehrere arterielle und venöse Gefäße von verschiedenem Kaliber, im Maximum fast von jenem des genannten Bronchus. Außer diesem relativ großen Bronchus mit freier Lichtung verlaufen noch mehrere ganz feine Bronchien im Stranginnern, doch ist deren Lumen durch gewucherte Epithelien völlig verlegt. Im übrigen enthält der Strang Bindegewebe, z. T. mit eingelagertem anthrakotischem Pigment und an einer Stelle eine isolierte kleine Knorpelinsel, aber kein Lungenparenchym. Das Gewebe der Nebenlunge unterscheidet sich histologisch von dem der Hauptlunge nicht wesentlich; nur sind die Alveolen teilweise etwas erweitert, die Kohlepigmentanhäufungen spärlicher, und einige kleinere Bronchien zeigen, ebenso wie im Nebenlungenstiel, deutliche Epithelwucherungen bis zur Ausfüllung des Lumens. Nach diesen Befunden muß hier von einer echten Nebenlunge gesprochen werden, da das Gebilde sich weder auf Kosten der übrigen Lappen entwickelt hat, noch in engem Konnex mit der Lunge steht. Das linksseitige Vorkommen der Nebenlunge teilt unser Fall mit der weit überwiegenden Mehrzahl der bisherigen einschlägigen Beobachtungen. Abweichend von allen bisherigen Fällen ist aber die direkte Bronchialverbindung von Unterlappen zur Nebenlunge und im Zusammenhang damit der gute

L u f t g e h a l t d e s g a n z e n , r e l a t i v g r o ß e n G e b i l d e s. Die Literatur scheint erst zwei Fälle aufzuweisen, in welchen eine direkte strangförmige Verbindung der Nebenlunge mit einem der Hauptlappen besteht, doch war dabei die Nebenlunge nicht, wie im eigenen Falle, lufthaltig, also gut funktionierend, sondern atelektatisch, wie es eben in Nebenlungen geradezu die Regel ist. Der eine Fall wurde bereits 1879 von R. K o h n aus dem Z e n k e r schen Institut in Erlangen publiziert; er betrifft ein totgeborenes ausgetragenes Mädchen mit linksseitiger Hernia diaphramatica congenita. Genauere Angaben über die nur winzige Nebenlunge und besonders den Stiel und die Gefäßversorgung fehlen indes in der Arbeit K o h n s. Der zweite, genauer beschriebene Fall wurde von L e w i s o h n veröffentlicht; er betrifft ein vier Monate altes Kind. Die Gefäßversorgung des Lungenanhangs im L e w i s o h n - schen Falle geschah durch einen eigenen, mächtigen, 2,2 cm langen Aortenast, also vom großen Kreislauf her, in unserm Falle besteht dagegen lediglich eine nachweisbare Verbindung mit den Arterien und Venen der Hauptlunge. So ist der vorliegende Nebenlungenbefund schon an und für sich etwas durchaus Ungewöhnliches, ohne Analogon in der bisherigen Literatur.

Ferner sei unter den Mißbildungen des vorliegenden Falles noch eine an sich belanglose A n o m a l i e i m V e r l a u f d e r V e n a s p e r - m a t i c a i n t e r n a d e x t r a genannt. Normalerweise mündet ja diese rechtsseitige Vena spermatica interna etwa in Höhe des unteren Nierenpols in die Vena cava inferior, während die entsprechende linke in die Vena renalis sinistra nahe dem Nierenhilus führt. In unserm Falle zeigen aber beide Venae spermaticae internae eine Einmündung in die zugehörigen Nierenvenen, also abnormerweise auch die rechte; außerdem fällt diese durch ein größeres Kaliber und eine entsprechend kräftigere Wandung als linkerseits und als in der Norm auf; die zugehörige Arterie läßt keine Abweichungen erkennen.

Weitere Mißbildungen, wie sie gelegentlich schon bei tuberöser Hirnsklerose beobachtet worden sind (z. B. Hasenscharte, Wolfsrachen, Spina bifida, Ectopia testis usw.) waren hier nicht nachweisbar, auch nicht solche geringfügiger Art. Dagegen fanden sich noch m u l t i p l e G e s c h w ü l s t e verschiedener Struktur und Lokalisation.

Im Vordergrunde des Bildes stehen hier mächtige N i e r e n - t u m o r e n , wie ja auch die W. F i s c h e r sche Zusammenstellung von 58 Fällen bereits 36 mal Nierengeschwülste aufweist und seine eigenen 8 Fälle sogar ausnahmslos mit Nierengeschwülsten einhergegangen sind. Beide Nieren unseres Falles sind auf gut das Doppelte vergrößert durch mehrere knotige Geschwulsteinlagerungen, bis zu Enteneigröße im einzelnen. Es sind also mit die größten der in solchen Fällen bisher beobachteten Nierentumoren. Die über Mark und Rinde verstreuten Knoten sind unscharf begrenzt, sie zeigen ziemlich feste, teilweise feinkörnige Beschaffenheit und vorwiegend graue bis graurötliche Farbe mit stellenweise gelblicher Sprenkelung und einigen eingelagerten Blutungen. Die Nierenkapsel ist nirgends durchbrochen, aber durch die Geschwulstmassen vielfach halbkugelig vorgetrieben. Von der Nierensubstanz selbst ist beiderseits nur wenig mehr vorhanden. Histologisch handelt es sich hier, übereinstimmend in den verschiedenen Knoten, ganz vorwiegend um glatte Muskulatur von meist faszikulärem Bau; stellenweise sind jedoch die einzelnen Elemente sehr wenig differenziert, sie

zeigen ausgesprochene Polymorphie mit gelegentlicher Riesenzellbildung und infiltrierendes Wachstum ins umgebende Nierenparenchym hinein, so daß hier der Eindruck eines malignen Blastoms ohne weiteres gegeben ist; Metastasen sind indes nirgends nachweisbar. Bindegewebe fehlt in diesen myomatösen Partien und auch sonst im Tumorbereich so gut wie ganz. Dagegen sind überall verstreut kleinere und z. T. auch größere Inseln von Fettgewebe eingelagert. Ferner finden sich vielfach auffallende Anhäufungen von kleinen, aber kräftig gebauten Gefäßen, meist Arterien, mit dicker Media und Adventitia, indes ohne Intimaverdickung. Von quergestreifter Muskulatur, Knorpel und Knochen ist nichts festzustellen. Dieses Bild wechselt in seiner Mischung quantitativ, aber nicht prinzipiell. Man kann also hier in der Hauptsache von Leiomyomen sprechen, genau genommen aber von *Angio-Lipo-Leiomyomen mit teilweise sarkomatöser Umwandlung*. Damit erhalten wir den ganz gleichen Befund, wie ihn W. *Fischer* in seinen acht Fällen übereinstimmend erhoben und ausführlich beschrieben hat, nur daß in unserm Falle von einer fibromatösen Tumorkomponente nichts nachzuweisen ist.

Ein weiterer Tumor ist dem oberen Pol der rechten Niere aufgelagert, hängt dieser aber nur locker an und ist durch die Nierenkapsel von ihr getrennt. Diese Geschwulst ist faustgroß, abgekapselt, mit etwas knolliger Oberfläche und zeigt auf dem Schnitt einen einheitlichen, soliden Bau von goldgelber bis leicht bräunlicher Farbe, die nur hier und da durch einige Haemorrhagien unterbrochen wird. Die kräftig entwickelte Nebenniere mit lipoidreicher Rinde und wohlerhaltenem Mark, ohne Geschwulsteinlagerungen, schiebt sich zwischen diesen großen Tumor und die vergrößerte Niere ein, ohne daß ein eigentlicher Zusammenhang zwischen ihr und der Geschwulst besteht. Histologisch liegt hier durchweg ein *einfaches Lipom* mit Neutralfetten und ohne Lipoide vor; die Gefäße im Innern des Lipoms enthalten vielfach frische rote Thromben. Da diese Geschwulst etwas anderer Art ist als die Nierengeschwülste, und da sie ferner offenbar nicht von Niere und Nebenniere ausgeht, so ist anzunehmen, daß sie *vom perirenalen Fettgewebe* ihren Ausgang nimmt, von dem sie auch in der Hauptsache umgeben ist.

Ferner weist das *Herz zwei kleine Geschwülstchen* auf. Das erste sitzt in der septalen Wand des linken Ventrikels unterhalb der Aortenklappe. Hier findet sich unter dem Endokard eine leuchtend gelbe Einlagerung von 3 cm Länge, ½ cm Breite und etwa ⅓ cm Dicke, ins Myokard nicht eindringend. Das zweite Gebilde liegt an der Hinterseite des rechten Vorhofs als pfennigstückgroßer, wenig prominenter, scharf umschriebener, relativ kompakter, gelb bis gelbrötlich gefärbter Knoten, der 2 mm dick ist und gleichfalls die Muskulatur nicht in Mitleidenschaft zieht. Wie schon nach dem makroskopischen Bild zu erwarten war, handelt es sich bei beiden Gebilden um reines Fettgewebe, das sicher blastomatös, also als *Lipom* zu bezeichnen ist.

Das erste Lipom sitzt subendokardial, das zweite subepikardial. Im übrigen ist das Herz frei von Geschwülsten, insonderheit von Rhabdomyomen, während solche in der *Fischer*schen Tabelle sich 12 mal unter 58 Fällen finden. Lipome des Herzens bei tuberöser Hirnsklerose sind dagegen bisher erst ganz vereinzelt beobachtet worden, so von *Bundschuh*, der sie mit Rhabdomyomen vergesellschaftet sah. Dieser Autor nimmt an, daß die Fettgewebszellen aus dem Bindegewebe des Myoms hervorgegangen sind. Für meinen Fall scheidet diese Deutung von vornherein aus, ich glaube vielmehr, daß hier die Lipome

sich aus subepikardialen bzw. subendokardialen Fettgewebsinseln entwickelt haben.

Schließlich hat sich noch in der Vorderwand des Magens ein linsengroßer, leicht prominenter, von intakter Schleimhaut überzogener Knoten feststellen lassen, dessen histologische Untersuchung ein submuköses weiches Fibrom ergibt, das zwischen Muscularis mucosae und Muscularis propria eingelagert ist und einige kleine Lymphfollikel wie die normale Submukosa enthält.

Damit ist auch die Zahl der Geschwülste in unserm Falle erschöpft. Es fanden sich also keinerlei Hautveränderungen, die sonst so sehr häufig sind; weisen doch 35 der von Bielschowsky und Gallus gesammelten 78 Fälle Hauttumoren auf, darunter 28 ein Adenoma sebaceum. Auch das ausdrückliche Suchen nach Tumoren oder ähnlichen Veränderungen im Bereich der Hirnhäute, des Darmes, der Schilddrüse usw. blieb ergebnislos. Erwähnt sei nur noch der Vollständigkeit halber das gleichzeitige Vorhandensein einer enteneigroßen Hydrocele testis linkerseits, die wohl nicht angeboren war, sowie mehrerer subakuter praepylorisch gelegener Magengeschwüre, von denen zwei je bohnengroß, die anderen kleiner waren.

Fassen wir noch einmal zusammen, was an unserm Fall bemerkenswert erscheint, so ist es folgendes:

Erstens die völlige klinische Symptomlosigkeit, die er mit nur ganz wenigen Fällen der Literatur gemein hat; zweitens das hohe Alter des Patienten von 67 Jahren, mit das höchste Alter unter den bisher bekannt gewordenen Fällen dieser Hirnaffektion; drittens das gleichzeitige Vorhandensein von Mißbildungen, nämlich einer echten diffusen Pankreashyperplasie, einer in ihrer Art wohl einzig dastehenden Nebenlunge linkerseits und einer Anomalie der rechtsseitigen Vena spermatica interna; viertens noch der Befund verschiedenartiger Geschwülste, nämlich multipler Angio-Lipo-Leiomyome von ganz besonderer Größe in beiden Nieren, z. T. mit sarkomatöser Umwandlung, ferner der Befund eines faustgroßen Lipoms im rechtsseitigen perirenalen Fettgewebe und zweier kleiner Lipome, subepikardial bzw. subendokardial im Herzen und schließlich eines kleinen weichen Fibroms in der Submukosa des Magens.

Die genannten Mißbildungen und Geschwulstbildungen können auf Grund der an der Gesamtheit aller bisherigen Fälle von tuberöser Hirnsklerose gesammelten Erfahrungen unmöglich als rein zufällige Kombination aufgefaßt werden, sondern sie fügen sich sämtlich in den Rahmen der Gesamterkrankung gut ein. Wie die Veränderungen am Hirn selbst, gehen auch die an anderen Körperstellen befindlichen Mißbildungen und Geschwulstbildungen auf Störungen in der Entwicklungszeit zurück. Daß die diffuse Pankreashyperplasie, die linksseitige Nebenlunge und die Abnormität der rechtsseitigen Vena spermatica interna schon in der Fötalzeit ausgebildet bzw. wenigstens angelegt sind, versteht sich wohl von selbst. Für die Lipome im rechtsseitigen Nierenfettlager und im Herzen sowie für das submuköse Fibrom des Magens kann gleichfalls eine embryonale Entstehung, etwa aus Keimverlagerungen, leicht angenommen werden; auch die Nierenmischgeschwülste sind zweifellos auf irgendwelche Gewebsstörungen in der Fötalzeit zurückzuführen, zumal sie multipel und doppelseitig vorhanden sind, ohne daß sonstwo gleichartige Geschwülste sich finden. So zeigt auch unser Fall wieder, wie das im einzelnen so wechselvolle Gesamtbild der tuberösen Hirn-

sklerose schon in der Fötalzeit angelegt ist, und wie enge Beziehungen hier zwischen Mißbildungen und Geschwulstbildungen sich ergeben.

Die Art der Gesamtstörung ist vielfach als Entwicklungshemmung aufgefaßt worden. So bezeichnet Hanser die Entwicklungsstörung im Gehirn „als eine Hemmung in der Differenzierung der spezifischen Nervenzellen unter gleichzeitiger abnormer Wucherung der falsch differenzierten Zellen", und er faßt das Wesen des ganzen Prozesses in folgende Worte zusammen: „Wir können sämtliche Prozesse in einem einheitlichen Sinne deuten und mithin das Krankheitsbild der tuberösen Hirnsklerose auf eine mit Geschwulstbildung verbundene Entwicklungshemmung zurückführen." Diese Definition ist m. E. etwas zu eng gefaßt, sie trifft wohl für die meisten, aber nicht für alle Fälle zu, und speziell nicht für die vorliegende Beobachtung. Die echte diffuse Pankreashyperplasie kann keine Hemmungsbildung sein, sondern ist im Gegenteil eine Exzeßbildung. Stellt man sich bezüglich der Nebenlunge auf den Boden der von manchen Forschern, z. B. von Bert und von Bernhard Fischer, vertretenen Exzeßtheorie im Sinne einer rudimentären dritten Lungenbildung, so wäre das eine gleichartige Deutung; und stellt man sich mit P. Schneider (in seiner Monographie über die Mißbildungen der Atmungswege) und mit der Mehrzahl der Autoren auf den Standpunkt der Fraktionstheorie, wonach es durch allmähliche Abschnürung und Selbständigwerdung von Teilen einer ursprünglich normal angelegten Lunge zur Nebenlungenbildung kommt, eine Anschauung, die für unsern Fall sehr viel mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, so kann gleichfalls nicht von einer Hemmungsbildung die Rede sein. Man muß daher den Begriff allgemeiner fassen und von einer Entwicklungsstörung sprechen, die Gesamterkrankung also zurückführen auf eine mit Geschwulstbildung verbundene embryonale Entwicklungsstörung in den verschiedensten Organen.

Literaturverzeichnis.

(Die Literatur ist hier nur insoweit angegeben, als sie im Text zitiert ist.)

Tuberöse Hirnsklerose: 1. **Berg, Hermann,** Vererbung der tuberösen Hirnsklerose durch zwei bzw. drei Generationen. Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych. 1913, Bd. 19, S. 528. 2. **Bielschowsky, Max,** und **Gallus,** Über tuberöse Sklerose. Journal f. Psychologie u. Neurologie, Bd. 20, 1. Ergänzungsheft, S. 1. 3. **Böhm, F.** Ein Beitrag zur tuberösen Sklerose. Prager med. Wochenschr. 1913, Nr. 24/25. 4. **Bundschuh, Ed.** Ein weiterer Fall von tuberöser Sklerose des Gehirns mit Tumoren der Dura mater, des Herzens und der Nieren. Zieglers Beitr. Bd. 54, 1912, S. 278. 5. **Fischer, Walther,** Nierengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose. Zieglers Beitr., Bd. 50, 1911, S. 235. 6. **Hanser, Robert.** Nieren- und Herzgeschwülste bei tuberöser Hirnsklerose. Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 12, S. 278. 7. **Shimoda, M.** Ein Fall von tuberöser Hirnsklerose. Mitt. a. d. Path. Inst. d. K. Universität zu Sendai, Bd. 1, 1921, H. 2. 8. **Vogt, Heinrich.** Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin, S. Karger, 1910. Pankreashyperplasie: 9. **Rößle, R.** Beiträge zur Kenntnis der gesunden und der kranken Bauchspeicheldrüse. Zieglers Beitr. Bd. 69, 1921, S. 163. 10. **Sklawunos, Th. G.** Echte diffuse Pankreashyperplasie. Zentr. Bl. f. Pathol. Bd. 32, 1922, Nr. 10, S. 260. Nebenlunge: 11. **Bert, Paul,** und **Fischer, Bernhard.** Über Nebenlungen und versprengte Lungenkeime. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911, Bd. 6, S. 27. 12. **Kohn, Richard.** Über Hernia diaphragmatica congenita. Inaugural. Diss. Erlangen, 1879. 13. **Lewisohn, Richard.** Über einen Fall von echter Nebenlunge. Zentr. f. Pathol. Bd. 14, 1903, S. 869. 14. **Schneider, Paul.** Die Mißbildungen der Atmungsorgane. Gustav Fischer, Jena, 1912. (Als III. Teil, VIII. Lieferung, 2. Abteilg., 8. Kapitel in **Ernst Schwalbes:** „Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere".)

Zur Genese der intralaryngotrachealen Struma.

Von Prof. C. **Wegelin**.
(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Zu den seltenen Formen der intralaryngealen und intratrachealen Tumoren gehören die Strumen, d. h. Läppchen von heterotopem Schilddrüsengewebe, welche sich unter der Mucosa des Larynx oder der Trachea befinden, ohne irgendwelche Zeichen der Malignität aufzuweisen. Ursprünglich als Nebenschilddrüsen aufgefaßt und auf embryonale Verlagerung von Schilddrüsengewebe zurückgeführt (v. Bruns), wurden sie später unter dem Eindruck der Mitteilung Paltaufs zu den erworbenen Bildungen gezählt. Denn Paltauf konnte in seinem Falle, der eine 29 jährige Frau betraf, eine direkte Verbindung zwischen dem intra- und extratracheal gelegenen Schilddrüsengewebe feststellen, und da überdies eine parenchymatöse Struma vorhanden war, so nahm er an, daß das Schilddrüsengewebe erst postfötal zu einer Zeit stärkeren Wachstums in das Innere des Larynx und der Trachea eingedrungen sei. Da die meisten Fälle von intratrachealer Struma bei Personen von 15—30 Jahren beobachtet wurden, verlegte Paltauf den Zeitpunkt des Einwachsens in die Pubertät, in welcher nach seiner Ansicht die Vergrößerungen der Schilddrüse gewöhnlich stattfinden. Immerhin soll die Voraussetzung des Einwachsens eine abnorme, aus der Fötalzeit stammende Verwachsung der Schilddrüse mit dem Perichondrium der Knorpel und den Interstitialmembranen sein.

Die Paltaufsche Anschauung galt bei den späteren Autoren lange Zeit als die allein richtige, und auch v. Bruns schloß sich ihr an, bis ein weiterer, histologisch genau untersuchter Fall von Meerwein ihr einen Stoß versetzte und zu der älteren Hypothese von v. Bruns zurückführte. Meerwein fand nämlich mitten in dem intratrachealen Schilddrüsengewebe Schleimdrüsen eingeschlossen, von welchen er annimmt, daß sie schon in der Embryonalzeit vom Schilddrüsengewebe umwachsen worden seien. Für die Verlagerung des embryonalen Schilddrüsengewebes in die Trachea sieht er zwei Möglichkeiten vor: entweder eine Versprengung des Gewebes der paarigen Schilddrüsenanlage, welche aus der vierten Schlundspalte hervorgehen soll, oder ein Durchwachsen der Schilddrüse von außen her. Für seinen Fall nimmt Meerwein das letztere an, doch fehlt hierfür der Beweis, da nur das exstirpierte intratracheale Schilddrüsengewebe mikroskopisch untersucht werden konnte.

Eine weitere Stütze erhielt die Ansicht von der embryonalen Keimversprengung durch den Fall von E. Meyer und Cappon. Hier wurde bei einem fünf Monate alten Kinde, das schon seit der sechsten Woche nach der Geburt an Heiserkeit gelitten hatte, ein blaßgrauer Tumor an der vorderen Kommissur des Larynx exstirpiert. Dieser Tumor, der klinisch als Papillom diagnostiziert wurde, erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als intralaryngeale Struma, während weitere Exzisionen mikroskopisch das Bild des Papilloms ergaben. E. Meyer meint, daß hier unzweifelhaft embryonal versprengte Keime zur Bildung der intralaryngealen Struma geführt haben, das rasche Auf-

treten der Stenoseerscheinungen nach der Geburt spreche unbedingt für die intrauterine Entstehung.

Fast alle neueren Autoren, welche Fälle von intralaryngealen und intratrachealen Strumen veröffentlicht haben, geben zu, daß die P a l t a u f sche Erklärung nicht für alle Fälle paßt, und daß ihr namentlich die Fälle, bei denen die Tumoren an der hinteren Wand der Trachea oder des Larynx saßen, Schwierigkeiten bereiten. Für letztere wird immer noch die ursprüngliche v. B r u n s sche Hypothese für zutreffend gehalten.

Man sieht hieraus, daß die Auffassung über die Genese der intralaryngealen und intratrachealen Struma verschiedene Wandlungen durchgemacht hat und daß alte, später verworfene Ansichten wieder zu Ehren gezogen worden sind. Immerhin fehlte bisher der sichere Beweis für die embryonale oder fötale Entstehung der intralaryngotrachealen Struma. Mit der folgenden Mitteilung hoffe ich diese Lücke auszufüllen und zugleich den schroffen Gegensatz zwischen der B r u n s schen und P a l t a u f schen Ansicht zu beseitigen.

Die ältere L i t e r a t u r über die intralaryngeale und intratracheale Struma ist in der Dissertation von C a p p o n zusammengestellt (im ganzen 22 Fälle). Später sind noch folgende Fälle hinzugekommen:

1. F a l l Z e n k e r - S c h i l l e r (1909). 39jähriger Mann, seit 10 Jahren kurzatmig. Ca. walnußgroßer, papillomartiger Tumor, der linken Seite des Ringknorpels breit aufsitzend. Exstirpation. „Tumor von organoidem Bau, follikuläre Anordnung des Epithels mit Kolloidbildung und Kolloidinfiltration des Bindegewebes." Zwei Jahre später erneute Atemnot, Verengerung des Tracheallumens durch Tumormassen links unter der Glottis, histologisch Karzinom oder Drüsen! Bei einer dritten Operation rechts außen am Schildknorpel ein Abzeß.

2. F a l l S e g u r a (1913). 30jährige Frau, erschwerte Atmung seit dem Alter von 8 Jahren, seit 12 Jahren Verschlimmerung. Rundlicher, glatter Tumor im oberen Teil der Trachea, bei der Operation mandelgroß und leicht ausschälbar, histologisch normales Schilddrüsengewebe. Heilung. Schilddrüse erheblich vergrößert, partielle Strumektomie.

3. F a l l D o r n (1919). 32jähriger Mann mit Kropf seit dem 17. Jahr, der in der letzten Zeit rasch gewachsen ist. Heiserkeit, Atemnot. Bei der Strumektomie wird festgestellt, daß das Strumagewebe das rechte Ligamentum cricothyreoideum durchwachsen hat. Excochleation bis zur Schleimhaut. Mikroskopisch Struma colloides. Sieben Monate später Rezidiv, halbkugeliger Tumor zwischen rechtem Stimmband und Ansatz des Kehldeckels, fast völlige Stenose des Larynx, Tracheotomie. Entfernung eines intralaryngealen Knotens, der durch das Ligamentum cricothyreoideum hindurch mit einem größeren äußeren Knoten in Verbindung steht. Heilung.

4. F a l l O d e r m a t t (1921). 68jährige Frau. Vor 18 Jahren Strumektomie des rechten Schilddrüsenlappens und eines kleinen Knotens im Isthmus. Der linke Lappen hatte nach hinten gegen die Speiseröhre und die Wirbelsäule einen Fortsatz. Jetzt starke Atemnot. 1 cm unterhalb der Stimmbänder Lumen der Trachea durch einen von hinten links vorspringenden Tumor auf eine schmale Spalte verengt. Resektion der linksseitigen Struma, andauernder Stridor, deshalb Tracheotomie und Ausschälung eines kirschgroßen Stückes Strumagewebe aus der hinteren Wand der Trachea. Exitus. Im linken Ligamentum cricothyreoideum ein 1½ mm dicker Stiel von Schilddrüsengewebe zwischen der intratrachealen Struma und dem linken Seitenlappen. Mikroskopisch kleine colloidhaltige Bläschen.

5. F a l l G ö d e l (1922). 39jährige Frau. Kropf seit früher Jugend, in den letzten zwei Jahren stärkeres Wachstum, Atembeschwerden, Erstickungsanfälle, Stridor. Unbedeutende, diffuse Struma. Haselnußgroße Vorwölbung der linken hinteren Wand des Larynx und der Trachea. Strumektomie rechts. Zwei Tage später Tod an lobulärer Pneumonie. Tumor bei der Sektion breitbasig und unbeweglich auf der linken unteren Hälfte der Ringknorpelplatte, nach abwärts bis

zum zweiten Trachealring reichend. Schleimhaut über dem Tumor verdünnt. Oberfläche glatt, Konsistenz derb, Farbe rotgelbbraun. Linker Schilddrüsenlappen vergrößert, fest mit Kehlkopf und Trachea verbunden. Mikroskopisch zwischen Ringknorpel und 1. Trachealknorpel Schilddrüsengewebe, das direkt mit dem intralaryngealen Knoten zusammenhängt und gleich wie die äußere und innere Struma aus Drüsengewebe mit kolloidhaltigen Follikeln und einschichtigem, niederem Epithel besteht. Die Follikel liegen außen und innen äußerst dicht am Knorpel und spalten das Perichondrium förmlich auf. Das Bindegewebe zwischen Schilddrüse und Larynx und Trachea fehlt. Auf der rechten Seite, wo kein Tumor zu finden ist, lassen sich mikroskopisch ebenfalls Schilddrüsenfollikel zwischen Ring- und 1. Trachealknorpel nachweisen.

6. Fall Lange (1922). Frau, Alter nicht angegeben. Vor 8 Jahren kleine, rechtsseitige Struma bemerkt, seit 2 Jahren stärkere Atembeschwerden. Kehlkopf und Luftröhre durch kleinapfelgroße Struma nach links verlagert. Stridor. Unterhalb der Stimmbänder links eine fast das ganze Lumen der Trachea einnehmende Geschwulst. Exstirpation des intratrachealen Tumors und Strumektomie rechts. Intratrachealer Tumor mandelgroß, breitbasig auf dem Ringknorpel und dem 1. Trachealknorpel aufsitzend, ohne Einwucherung in die Trachealwand. Mikroskopisch kolloidhaltige Bläschen mit niedrigem Epithel, in einzelnen Stücken Wucherung des Epithels mit Ausfüllung der Hohlräume und Schwund des Kolloids. Im Bindegewebe stellenweise hyaline Entartung. Struma parenchymatosa.

7. Fall Wurster (1922). 37jährige Frau, gravid im 7. Monat. Seit dem 10. Jahre leichte Atemnot, jedesmal stärker während der Schwangerschaft. Apfelgroßer Kropf. Trotz Strumektomie Cyanose und Stridor. Unterhalb der Stimmbänder an der hinteren und rechten seitlichen Wand ein kirschgroßer Tumor, hochgradig stenosierend. Exstirpation des Tumors, der in der Höhe der unteren Hälfte des Ringknorpels und des 1. und 2. Trachealknorpels sitzt. Mikroskopisch Struma colloides.

8. Fall Puhr (1922). 21jährige Frau. Struma seit 3½ Jahren. Seit 3 Wochen Atembeschwerden, Husten, Heiserkeit. Beidseitige weiche, knotige Struma. Stridor. Subglottisch eine Vorwölbung der Trachealwand. Enukleation der Struma, Tracheotomie. Tod nach 4 Tagen an Bronchopneumonie. Bei der Sektion im obersten Teil der Trachea, unmittelbar unter den Stimmbändern wulstförmige Vorwölbung an der hinteren Wand, etwas rechts von der Medianlinie, von der oberen Kante des Ringknorpels bis zum 2. Trachealknorpel. Oberfläche halbkugelig gewölbt, von intakter Schleimhaut überzogen. Mikroskopisch in Schnittserien außen Struma nodosa colloides, zum Teil auch adenomatosa, ohne festere Verwachsung mit Kehlkopf und Trachea. Hinten etwas rechts von der Medianlinie Durchwachsung der Membrana cricotrachealis durch Strumagewebe. Schleimhaut der Trachea verdünnt, Schleimdrüsen der Submukosa durch Druck atrophisch. Unter der Mukosa Bildung eines teilweise abgekapselten Knotens mit größtenteils kolloidhaltigen Follikeln.

Eigene Fälle.

Fall 1. Männlicher, 12 Stunden alter Neonatus (Sekt. Nr. 195, 1910). Nach der Geburt starke Cyanose und Stridor bis zum Exitus.

Anatomische Diagnose: Abnorme Weite des Ductus Botalli. Exzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels. Thymushyperplasie. Struma congenita. Stenose des Larynx, Blutungen in der Pleura, im Epikard und in der Pia. Hydrocephalus internus.

Thyreoidea enorm vergrößert, beide Lappen umfassen den Larynx und den Oesophagus und stoßen hinten beinahe zusammen. Schnittfläche stark hyperämisch.

Im Larynx linkerseits ganz dicht unter dem Ringknorpel eine seitlich vorspringende, tumorartige Vorwölbung von ca. 7 mm Durchmesser, von dunkelroter Farbe, unter der Schleimhaut gelegen. Schleimhaut des Larynx und der Trachea injiziert. Lumen an der Stelle des Tumors stark verengt.

Körpergewicht 3530 g. Länge 52 cm. Reifezeichen vorhanden.

Mikroskopischer Befund: Der intratracheale Höcker (Fig. 1) besitzt auf dem Querschnitt eine Dicke von 4 mm und besteht aus Schilddrüsengewebe, welches zwischen der hochgradig verdünnten und vorgewölbten Schleimhaut und dem Ringknorpel resp. den ersten Trachealknorpeln liegt. Dieses Schilddrüsengewebe ist durch einige sehr schmale bindegewebige Septen, welche radiär zur

Oberfläche verlaufen, undeutlich in Läppchen abgeteilt. Die Drüsenbläschen, welche durchschnittlich einen Durchmesser von 70 μ besitzen, sind rundlich oder oval und enthalten nirgends Kolloid. Ihr Epithel ist an den meisten Stellen stark gelockert und zum Teil desquamiert, das Protoplasma erscheint hell, stellenweise auch wie zerfetzt, die Kerne sind zum großen Teil pyknotisch und sehr klein, nur wenige noch schön bläschenförmig. Zwischen den Drüsenbläschen liegen sehr

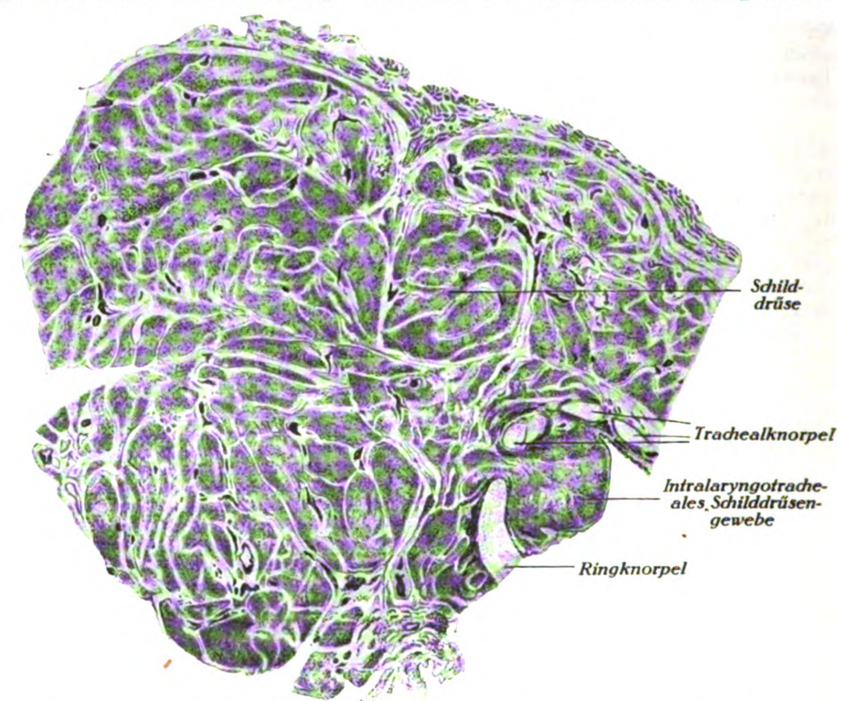


Fig. 1. Intralaryngotracheale Struma beim Neugeborenen. Querschnitt durch den linken Schilddrüsenlappen und die linke Hälfte des Kehlkopfes und des Anfangsteils der Trachea. Fall 1. Lupenvergrößerung.

stark erweiterte Kapillaren, besonders intensiv ist die Blutfüllung in den oberflächlichen Teilen unter der Schleimhaut.

Die Schleimhaut, welche das intratracheale Schilddrüsengewebe überzieht, ist hochgradig verdünnt, besitzt aber noch ihr Epithel, welches allerdings auf der Kuppe des Tumors nur noch aus kubischen Zellen ohne Flimmerhaare besteht, während nach der Umschlagsfalte der normalen Schleimhaut zu das Epithel immer höher wird. Unter dem Epithel liegt eine ganz dünne, gefäßhaltige Bindegewebsschicht mit elastischen Fasern. Die ganze Mukosa ist nur 40—60 μ dick. Da, wo die tumorartige Vorwölbung in die normale Schleimhaut umbiegt, finden sich gut entwickelte Schleimdrüsen mit ihren Ausführungsgängen, doch sind diese Drüsen zum Teil von Schilddrüsengewebe umschlossen und durch letzteres vom Knorpel abgedrängt. Ferner finden sich mitten im Schilddrüsengewebe vereinzelte, von Bindegewebe begleitete Ausführungsgänge von Schleimdrüsen. Deutliche Endstücke, welche zu diesen Ausführungsgängen gehören, sind nicht mit Sicherheit erkennbar, doch finden sich inmitten der Schilddrüsenläppchen vereinzelte runde und ovale Lumina, welche sich durch ihre bedeutendere Größe (100 bis 150 μ) von den umgebenden Schilddrüsenbläschen abheben und mit einem regelmäßigen, kubischen oder niedrig zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Ihr Lumen ist fast ganz mit desquamierten Epithelien und Leukozyten ausgefüllt. Es ist mir sehr wahrscheinlich, daß hier erweiterte Tubuli von Schleimdrüsen vorliegen.

Zwischen dem intra- und extratracheal gelegenen Schilddrüsengewebe findet sich nun ein 1½ mm breites Verbindungsstück, welches sich in Form zweier lang-

gestreckter Läppchen zwischen den Ringknorpel und den ersten Trachealknorpel einschiebt. Diese Läppchen sind genau gleich gebaut wie das übrige Schilddrüsengewebe. Sie legen sich an der Durchtrittsstelle und namentlich innen äußerst dicht an den Knorpel an. Auf der Außenseite des Ringknorpels ist die Anlagerung nicht so innig, da hier quergestreifte Muskulatur vom Perichondrium entspringt, doch schieben sich auch hier einzelne Drüsenläppchen zwischen den Muskelbündeln an das Perichondrium heran. Ferner liegt das Schilddrüsengewebe der Außenseite des ersten und zweiten Trachealknorpels unmittelbar an. Zwischen dem ersten und zweiten Trachealknorpel ist eine direkte Verbindung zwischen dem intra- und extratracheal gelegenen Schilddrüsengewebe nicht vorhanden, doch sind beide Teile nur durch einen ganz feinen Bindegewebsstreifen getrennt, welcher sich zwischen den beiden Knorpeln ausspannt. Dieser Streifen ist nicht breiter als die normalen Septen zwischen den Schilddrüsenläppchen

Das extratracheal gelegene Schilddrüsengewebe des linken Seitenlappens und des Isthmus unterscheidet sich von dem intratracheal gelegenen Teil nur durch seine deutlichere Läppchenzeichnung. Im übrigen ist die Struktur bei beiden Teilen genau gleich. Der Seitenlappen hat eine größte Dicke von 17 mm, der Isthmus erreicht eine Dicke von 7 mm.

Fall 2. Männlicher, sechs Stunden alter Neonatus (Sekt. Nr. 320, 1919). Nach der Geburt sehr mühsame, laut pfeifende Atmung, wie wenn ein Atmungshindernis vorhanden wäre.

Anatomische Diagnose: Ruptur des Ansatzes der Falx cerebri. Intrakranielle Blutung. Kephalhaematom. Hydrocephalus internus. Struma congenita. Kompression der Trachea. Thymushyperplasie. Blutungen im Epikard

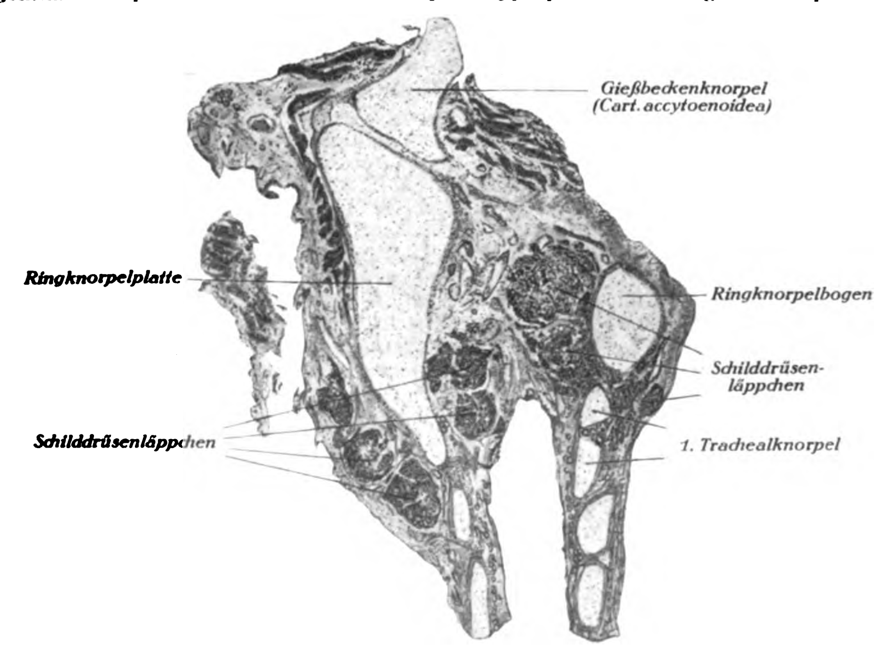


Fig. 2. Intralaryngotracheale Struma beim Neugeborenen. Sagittalschnitt durch Kehlkopf und Anfangsteil der Trachea, links neben der Mittellinie. Fall 2. Lupenvergrößerung.

und in der Haut. Blutknötchen der Mitralis. Meckelsches Divertikel. Pes calcaneo-valgus. Zwerchfellfurchen der Leber.

Schilddrüse sehr stark vergrößert, mit dickem Processus pyramidalis, welcher bis zum Zungenbein reicht. Gewebe dunkelrot. Schnittfläche glatt und glänzend. Gewicht 8 g.

Pharynx und Oesophagus cyanotisch. In Larynx und Trachea etwas zäher, grauer Schleim. Schleimhaut des Larynx links an der Innenfläche des Ring-

knorpels wulstig verdickt. Trachea von vorn nach hinten ziemlich stark komprimiert.

Körpergewicht 2105 g. Länge 41 cm. Lanugohaare an den Extremitäten noch sehr reichlich. In der unteren Femurepiphyse kein Knochenkern.

Mikroskopischer Befund: Auf einem Sagittalschnitt etwas links von der Mittellinie sind hinten der Ringknorpel und darüber der Aryknorpel und vorn die Schildknorpelplatte, der Ringknorpel und die obersten Trachealknorpel getroffen. (Fig. 2.) An der Innenfläche des Ringknorpels liegen an der vorderen Seite des Kehlkopfes unter der Schleimhaut mehrere Schilddrüsenläppchen, welche einen Durchmesser von ½—2 mm besitzen und durch schmale, bindegewebige Septen unscharf von einander getrennt sind. Die größeren Läppchen werden wieder durch ganz feine, von außen eindringende Septen unvollständig in kleinere Abschnitte aufgeteilt. Auch an der hinteren Seite des Kehlkopfes liegen nach innen von der Ringknorpelplatte einige Schilddrüsenläppchen von ½—1 mm Durchmesser, welche in den nahe der Medianlinie gelegenen Schnitten noch völlig von den vorn gelegenen Läppchen getrennt sind, doch läßt sich auf Stufenschnitten feststellen, daß die vorn und hinten gelegenen Läppchen nach der Seite zu immer mehr aneinanderrücken, bis sie sich schließlich berühren. Es bildet also das Schilddrüsengewebe an der Innenfläche des Ringknorpels auf der linken Seite die Hälfte eines Ringes, die ins Lumen flach prominiert.

Die Drüsenläppchen bestehen aus kleinen, rundlichen und ovalen Bläschen, welche einen Durchmesser von 40—80 μ besitzen. Die Bläschenstruktur hat allerdings unter der cadaverösen Zersetzung sehr stark gelitten, denn das Epithel ist fast nirgends mehr in einer einheitlichen Lage anzutreffen. Fast überall liegt es desquamiert im Lumen, wobei die einzelnen Zellen locker durcheinander liegen und sehr oft pyknotische Kerne und zerfetztes Protoplasma aufweisen. Kolloid ist nur an ganz wenigen Stellen in Form von kleinen, eosinophilen Schollen aufzufinden. Die interlobulären Kapillaren sind an manchen Stellen stark erweitert, so daß die Bläschen komprimiert erscheinen.

Die Schleimhaut, welche durch die Schilddrüsenläppchen vorgewölbt erscheint, ist über denselben stellenweise stark verdünnt. Ihr Epithel ist zum großen Teil desquamiert. Zahlreiche Schleimdrüsenausführungsgänge senken sich vom Oberflächenepithel in die Tiefe und umziehen meist bogenförmig die Schilddrüsenläppchen, indem sie dicht am Knorpel, zum Teil zwischen diesem und den Schilddrüsenläppchen, in die Endstücke übergehen, deren Epithel freilich auch größtenteils desquamiert ist. Einzelne Ausführungsgänge ziehen aber mitten durch das Schilddrüsengewebe hindurch, wobei dann ihre Endstücke zum Teil in den Septen zwischen den Schilddrüsenläppchen gelegen sind.

Das extralaryngeal gelegene Schilddrüsengewebe, von welchem in den Schnitten nur noch wenige Läppchen zu sehen sind (die Schilddrüse wurde bei der Sektion vom Larynx und der Trachea abpräpariert), zeigt histologisch dieselbe Struktur wie das intralaryngeale Gewebe. Zwischen beiden Teilen findet sich ein Verbindungsstück von ½ cm Dicke, welches vorn zwischen dem Ringknorpelbogen und dem ersten Trachealknorpel hindurchzieht und aus typischem Schilddrüsengewebe besteht. Letzteres legt sich sowohl außen als innen sehr dicht an das Perichondrium des Ringknorpels und des ersten Trachealknorpels an und auch an der Durchtrittsstelle ist die Berührung mit dem Knorpel äußerst innig. Ferner dringt ein dünner Zapfen des extralaryngealen Schilddrüsengewebes in eine schmale horizontale Spalte im vorderen Teil des ersten Trachealknorpels ein und erreicht hier die Submukosa, wo einzelne kleine Ausläufer der Schilddrüsenläppchen zwischen den Schleimdrüsen liegen. Zu irgendwelcher Vorwölbung der Schleimhaut ist es hier nicht gekommen. Daß die betreffende Spalte wirklich im ersten Trachealknorpel und nicht zwischen dem ersten und zweiten Trachealknorpel gelegen ist, ergibt sich aus der weiteren Verfolgung der Stufenschnitte, indem weiter lateral die beiden Knorpelstücke verschmelzen und eine vollkommen einheitliche Spange bilden. Ferner lassen sich weiter lateral senkrecht verlaufende knorpelige Verbindungsstücke zwischen dem unteren Rande des Ringknorpels und dem oberen Rande des ersten Trachealknorpels nachweisen.[1]) Aber bis in die letzten Schnitte hinein ist die Brücke aus Drüsen-

[1]) Solche Unregelmäßigkeiten der Knorpelspangen sind nach Henle (Handbuch der Eingeweidelehre des Menschen, Braunschweig 1873) gerade am oberen Ende der Trachea häufig.

gewebe zu sehen, welche zwischen dem Ringknorpel und dem ersten Trachealknorpel das intra- und extralaryngeale Schilddrüsengewebe verbindet. Der Durchtritt des Drüsengewebes findet also nicht bloß vorn, sondern auch seitlich in größerer Ausdehnung statt.

Das Neue meiner eigenen Beobachtungen liegt vor allem darin, daß hier die intralaryngeale und intratracheale Struma schon beim Neugeborenen entwickelt war. Sie wurde schon makroskopisch ganz deutlich wahrgenommen und zwar im ersten Falle als tumorartige, dunkelrote, submukös gelegene Vorwölbung, im zweiten Falle als wulstige Verdickung, und zwar beide Male auf der linken Seite des Kehlkopfes unterhalb der Glottis und an der Innenfläche des Ringknorpels. Die histologische Untersuchung, die auf Stufenschnitten durchgeführt wurde, ergab, daß die Vorwölbung durch Schilddrüsengewebe verursacht war, das in Form von polyedrischen, rundlichen und länglichen Läppchen den Raum zwischen dem Ringknorpel und der Mukosa einnahm, wobei letztere infolge der Dehnung stark verdünnt erschien. In beiden Fällen sind mitten im Schilddrüsengewebe zwischen dessen Läppchen Ausführungsgänge von Schleimdrüsen nachweisbar, die in Fall 2 in typische Endstücke übergehen, während in Fall 1 wegen der schon vorgeschrittenen cadaverösen Veränderung das Vorhandensein von Endstücken nicht ganz sicher feststeht, aber doch recht wahrscheinlich ist.

In beiden Fällen läßt sich ferner eine kontinuierliche Verbindung zwischen dem extra- und intralaryngealen Schilddrüsengewebe nachweisen, und zwar liegt diese zwischen dem Ringknorpel und dem ersten Trachealknorpel. Die Schilddrüsenläppchen, welche hier den Zwischenknorpelraum einnehmen, bilden eine ziemlich breite Brücke, und außen und innen, sowie an der Durchtrittsstelle, legen sie sich äußerst innig an den Knorpel an, so daß nur eine ganz dünne Lage des Perichondriums den letzteren überzieht. Doch zeigen die Knorpel nirgends Zeichen von Arrosion. Bei Fall 2 wird außerdem eine schmale horizontale Spalte, die sich vorn im ersten Trachealknorpel befindet, von Schilddrüsengewebe ausgefüllt, das hier die Submukosa der Trachea erreicht.

In beiden Fällen war die Schilddrüse vergrößert, sie bot das typische Bild einer hochgradigen Struma congenita mit starker Hyperämie dar, wobei das extra- und intralaryngeale Gewebe mikroskopisch die bekannten, beim Neugeborenen so häufig anzutreffenden Veränderungen, nämlich hochgradige Desquamation des Epithels mit Kernpyknose und völligem oder beinahe gänzlichem Kolloidmangel, aufwies. Diese Veränderungen dürften, wie dies schon Vogel vermutet hat und wie sich aus meinen eigenen noch nicht veröffentlichten Untersuchungen ergibt, in der Hauptsache postmortaler Natur sein.

Was sagen nun diese Fälle für die Genese der intralaryngealen und intratrachealen Struma aus? Ließ schon der Fall E. Meyer-Cappon (5 Monate altes Kind) vermuten, daß die intralaryngeale oder -tracheale Struma bereits in der fötalen Periode zur Ausbildung kommen kann, so ist durch meine beiden Fälle diese Annahme zur Tatsache erhoben. Es gibt also schon beim Fötus eine intralaryngeale und intratracheale Struma. Das Vorkommen von Schleimdrüsen mitten im Schilddrüsengewebe, das schon von Meerwein für die embryonale Genese der intralaryngealen Struma verwertet worden ist, findet sich in meinen Fällen in ganz typischer Weise und bestätigt also die Richtigkeit der Meerweinschen Schlußfolgerung. Denn

wäre das Schilddrüsengewebe im Falle Meerweins erst postfötal in die Trachea eingewachsen, so wären die Submukosa und Mukosa nach innen und nach der Seite verdrängt worden, aber ein Einschluß von Schleimdrüsen ins Schilddrüsengewebe hätte nicht mehr stattfinden können, denn dieses wächst ja in der extrauterinen Periode nicht infiltrativ wie ein maligner Tumor.

Zur Erklärung der innigen Mischung von Schilddrüsen- und Schleimdrüsengewebe schreibt Meerwein: „Wir müssen annehmen, daß während des Embryonallebens die Schilddrüse durch die Trachea durchgewachsen ist und die Schleimdrüsen umschlossen hat oder aber, daß es sich um eine versprengte Schilddrüsenanlage handelt, die in ihrem embryonalen Wachstum die Schleimdrüsen einschloß.“ Im zweiten Falle müßte natürlich ein Teil der Schilddrüsenanlage schon in allerfrühester Zeit abgeschnürt und in die Anlage des Kehlkopfes und der Luftröhre eingeschlossen worden sein, was allerdings nicht unmöglich erscheint, da die Kehlkopfknorpel erst nach der Anlage der Schilddrüse auftreten. Dabei ist freilich die Annahme Meerweins, daß der versprengte Teil des Schilddrüsengewebes aus der vierten Kiementasche stamme, heutzutage nicht mehr zutreffend, denn erstens entspricht die sogenannte laterale Schilddrüsenanlage von Wölfler und Born dem ultimo- oder postbranchialen Körper und nicht der vierten Kiementasche, und zweitens ist es fraglich, ob dieser Körper wirkliches Schilddrüsengewebe liefern kann. Von Hammar wird dies freilich neuerdings wieder behauptet, doch ist auf alle Fälle der Anteil dieser Anlage am definitiven Schilddrüsenkörper sehr gering.

In ähnlicher Weise hat Hoffmann bei den embryonal angelegten intratrachealen Schilddrüsentumoren zwei Möglichkeiten ins Auge gefaßt.

1. Kontinuierlicher Zusammenhang mit der Mutterdrüse (Thyreoidea aberrans).

2. Vollkommene Loslösung von der Mutterdrüse (Thyreoidea accessoria), wobei Hoffmann noch die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit einer paratrachealen akzessorischen Schilddrüse erwähnt.

Meine beiden Fälle, welche in die erste Gruppe Hoffmanns gehören, sind jedenfalls so zu deuten, daß erst nach der Anlage des Kehlkopfes und der Luftröhre ein Einwuchern des Schilddrüsengewebes in die Submukosa dieser Organe stattgefunden hat. Dafür spricht die relativ breite Brücke zwischen intra- und extralaryngealem Schilddrüsengewebe. Die innige gegenseitige Durchwachsung von Schilddrüsenläppchen und Schleimdrüsen erklärt sich freilich nur unter der Voraussetzung, daß das Einwachsen des Schilddrüsengewebes schon zu einer Zeit erfolgte, da die Schilddrüse noch nicht allseitig eine bindegewebige Kapsel besaß. Bekanntlich erstrecken sich die soliden Epithelplatten, aus welchen sich nach Norris die Schilddrüse bei Embryonen von 7—24 mm zusammensetzt, frei ins Mesenchym hinein, ohne daß eine irgendwie scharfe Abgrenzung besteht. Aber auch in späteren Stadien, in denen bereits zum großen Teil die Differenzierung der soliden Platten in Follikel und Schläuche stattgefunden hat, fehlt eine eigentliche bindegewebige Kapsel noch längere Zeit. Eine solche habe ich erst bei Föten von 26—32 cm Länge gut ausgebildet gefunden. Bei Föten von 15—17 cm Länge ist zwar die Abgrenzung nach vorn und nach der Seite schon ziemlich scharf, aber an der hinteren Kante der Seitenlappen ragen immer noch da und dort

einzelne kleine Gruppen von Follikeln in das benachbarte zellreiche Bindegewebe vor, so daß man den Eindruck gewinnt, daß hier noch eine Art infiltrativen Wachstums möglich ist. Auch auf der Innenseite der Seitenlappen gegen die Trachea sind manchmal einzelne Follikel oder Teile von Läppchen vorgeschoben, und man kann sich demnach wohl vorstellen, daß bei weiterem Vordringen das Schilddrüsengewebe die Submukosa des Larynx und der Trachea erreicht und sich hier zwischen die Schleimdrüsen, welche zu dieser Zeit schon angelegt sind, einschiebt, so daß eine innige Durchmischung beider Elemente zustandekommt. Ähnliches kann ja auch an anderen Stellen im Bereiche der Schilddrüsenanlage beobachtet werden, z. B. am Zungengrund, wo bei normalen Individuen (M. B. Schmidt) oder bei Athyreotischen (Erdheim u. a.) das Schilddrüsengewebe, das aus dem Ductus lingualis aussproßt, in engster Nachbarschaft mit Schleimdrüsen angetroffen wird und die Schilddrüsenfollikel manchmal auch zwischen die Schleimdrüsen hineinreichen.

Es bedarf nun offenbar einer gesteigerten Wachstumsenergie des Schilddrüsengewebes, damit es zum Einwachsen in Larynx und Trachea kommt. Den Grund für das gesteigerte Wachstum erblicke ich darin, daß die fötale Schilddrüse schon frühzeitig eine kropfige Hyperplasie erleidet. Ob nun Wachstumshormone (Harmozone Gley) aus dem mütterlichen Körper in den kindlichen übertreten oder die fötale Schilddrüse infolge Insuffizienz der mütterlichen Drüse schon in vermehrtem Maße funktionell beansprucht wird, das läßt sich zur Zeit nicht entscheiden; nur das ist sicher, daß in gewissen Kropfgegenden, z. B. in Bern, zwischen 80 und 90 Prozent aller Kinder mit einem Kropf zur Welt kommen. Bei solchen kropfigen Drüsen habe ich noch zur Zeit der Geburt auf der medialen Fläche der Seitenlappen vorgesproßte Teile von Drüsenläppchen gesehen.

In Anbetracht dieser großen Häufigkeit des kongenitalen Kropfes habe ich mir die Frage vorgelegt, ob nicht im Berner Material viel öfter, als nach den oben angeführten zwei Fällen vorerst zu erwarten war, eine wenigstens mikroskopisch nachweisbare Vorwucherung des Schilddrüsengewebes in Larynx und Trachea vorkomme. Zur Prüfung dieser Frage habe ich zunächst die in der Institutssammlung befindlichen Präparate von Föten und Embryonen durchgesehen. Das Resultat war jedoch negativ. Denn unter 17 Embryonen und Föten (22 mm bis 32 cm lang), deren Halsorgane mikroskopisch auf Querschnitten untersucht wurden (achtmal lagen vollständige Schnittserien, zweimal Stufenschnitte vor), zeigte nicht ein einziger eine intralaryngeale oder intratracheale Verlagerung des Schilddrüsengewebes. Etwas größer war die Ausbeute bei den Strumen der Neugeborenen und kleinen Kinder. Es wurden im ganzen bei fünf Fällen von Struma congenita vollständige Schnittserien quer durch den unteren Teil des Larynx und den oberen Teil der Trachea angefertigt. Es handelte sich um fünf totgeborene oder wenige Stunden nach der Geburt gestorbene Kinder mit großen, sehr blutreichen Kröpfen von 7—12 g. Das Resultat der Untersuchung war bei vier Fällen völlig negativ, bei dem fünften hingegen fand sich eine ganz ausgesprochene Vorwucherung der Schilddrüse in das Innere des Larynx und der Trachea. Ferner wurde ein ganz ähnlicher Befund ganz zufällig bei der mikroskopischen Untersuchung der Trachea eines fünfjährigen, an Diphtherie verstorbenen Mädchens erhoben.

Ich lasse hier eine kurze Beschreibung dieser Fälle folgen:

Fall 3. Männlicher Neonatus. (S. Nr. 250, 1922). Asphyktisch geboren, Tod einige Stunden nach der Geburt.

Anatomische Diagnose: Partielle Lungenatelektase. Interstitielles Lungenemphysem. Struma congenita. Blutungen in der Pia, im Plexus chorioideus und im Ependym beider Seitenventrikel.

Thyreoidea sehr stark vergrößert. Gewicht 12 g. Die Seitenlappen haben die Trachea umwachsen. Schnittfläche dunkelrot, stark bluthaltig.

Larynx und Trachea ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung auf Schnittserien ergibt, daß namentlich auf der rechten Seite das Schilddrüsengewebe in Form von schmalen und breiteren Strängen die Membrana cricotrachealis in ihrem hinteren Teil durchsetzt und sich bis in die Submukosa der Trachea erstreckt. Hier bildet es zum Teil größere, rundliche und ovale Läppchen mit einem Durchmesser von ¼ bis ½ mm, wobei sich diese Läppchen zum Teil zwischen die Schleimdrüsen der Submukosa eindrängen und sich manchmal äußerst innig an sie anlegen. Das Schilddrüsengewebe besteht aus kleinen Zellhaufen ohne deutliche Lumina und ohne Kolloid. Die Kerne sind zum Teil groß, chromatinreich, zum Teil auch klein, geschrumpft, die Kapillaren zwischen den Zellhäufchen oft stark dilatiert. Etwas weiter oben als rechts durchdringen auch auf der linken Seite Stränge von Schilddrüsengewebe das Bindegewebe der Membrana cricotrachealis und lassen sich auch hier bis in die Submukosa verfolgen. Einzelne Läppchen von Schilddrüsengewebe sind beiderseits weiter oben an der Innenfläche des Ringknorpels gelegen und stehen nur noch durch ganz schmale Stränge mit dem äußeren Schilddrüsengewebe in Verbindung. Diese Stränge ziehen ebenfalls durch den hinteren Teil der Membrana cricotrachealis hindurch.

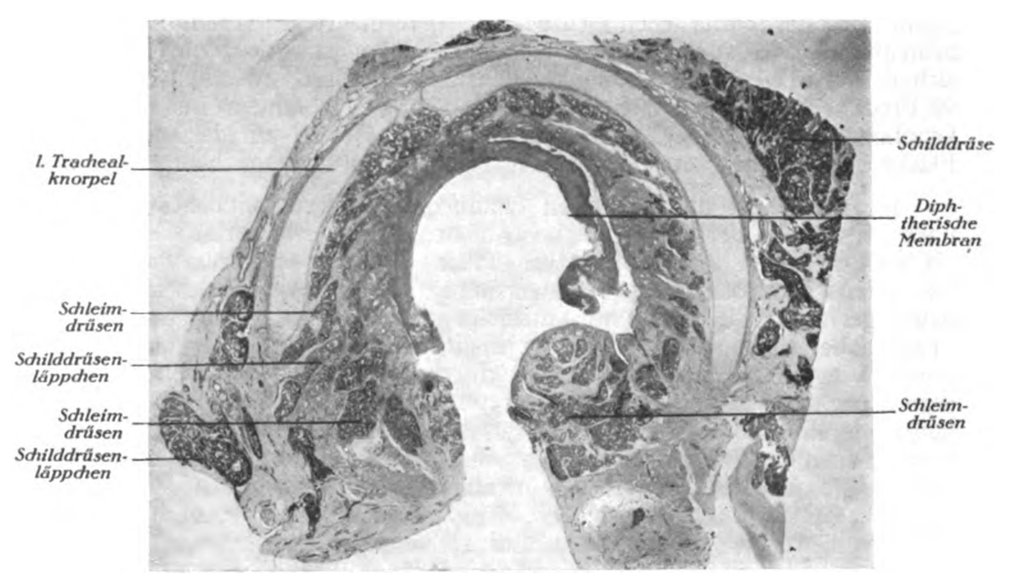


Fig. 3. Intratracheale Schilddrüsenläppchen bei einem 5 jährigen Mädchen, gestorben an Diphtherie des Larynx und der Trachea. Fall Querschnitt durch den Anfangsteil der Trachea mit diphtherischer Membran. Vergrößerung 7 fach.

Fall 4. Alice B., fünfjährig. (S. Nr. 56, 1908.) Vor zehn Tagen Erkrankung an Pharynxdiphtherie, nachher auch Diphtherie des Larynx.

Anatomische Diagnose: Diphtherie des Larynx, der Trachea und der Bronchien. Lobuläre Pneumonie. Schwellung der Zervikal- und Mesenterialdrüsen, der Milzfollikel, der Darmfollikel und Peyerschen Plaques. Leberverfettung. Hirnödem. Askariden.

Thyreoidea vergrößert. Gewicht 13 g. Schnittfläche ohne Besonderheiten.

In Larynx und Trachea massenhaft schmutziggelbe Massen, zum Teil auch locker haftende, dicke, weißgelbliche Membranen, darunter sehr stark gerötete Schleimhaut.

Mikroskopischer Befund: Auf einem Querschnitt durch die hinten aufgeschnittene Trachea in der Höhe des ersten Trachealknorpels (Fig. 3) zeigt die Schleimhaut das typische Bild der diphtherischen, fibrinösen Entzündung mit einer

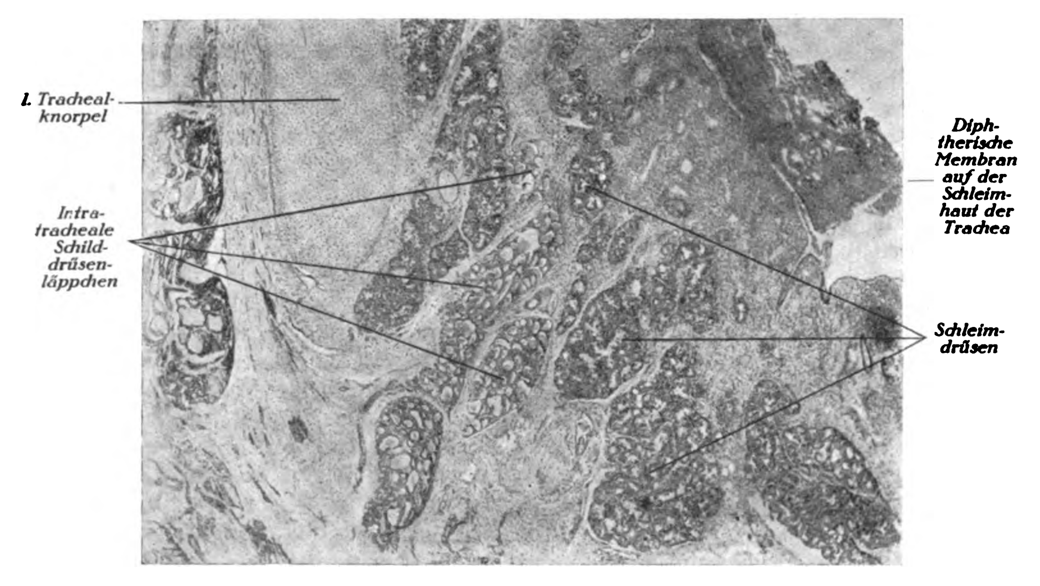


Fig. 4. Ausschnitt aus Fig. 3 links unten. Intratracheale Schilddrüsenläppchen zwischen den Schleimdrüsen. Vergrößerung 25 fach.

zirka ½ mm dicken Membran, welche sich zum Teil von der Schleimhaut abgelöst hat, zum Teil aber an ihr noch fest haftet. An letzterer Stelle ist das Epithel zerstört und das fibrinöse Exsudat reicht bis in die Tunica propria der Schleimhaut hinein. Das Stroma der Schleimhaut ist mit Lympho- und Leukozyten und spärlichen Plasmazellen infiltriert. Auch im Lumen der Blutgefäße ist zum Teil fädiges Fibrin niedergeschlagen. Das Epithel der Schleimdrüsenausführungsgänge ist zum Teil desquamiert und Leukozyten sind ins Lumen eingewandert. Auch die Endstücke der Schleimdrüsen zeigen häufig Desquamation ihres Epithels, sowie Pyknose oder Zerfall ihrer Kerne. Sehr häufig ist der Epithelverband stark gelockert. In der Nähe der Endstücke haben sich hier und da Plasmazellen angehäuft.

Am hinteren Ende des Trachealknorpels liegen nun auf der einen Seite (auf welcher, läßt sich leider nicht mehr bestimmen) zwischen den hier sehr großen Schleimdrüsenläppchen längliche Schilddrüsenläppchen, welche bis in die Submukosa auf der Innenseite des Trachealknorpels hineinreichen. (Fig. 4.) Sie bestehen aus kleinen, rundlichen und ovalen Bläschen, deren Durchmesser zirka 75 μ beträgt. Einzelne erreichen jedoch einen Durchmesser von 150 μ. Ihr Epithel ist kubisch oder leicht abgeplattet, die rundlichen Kerne sind meistens schön bläschenförmig, einzelne zeichnen sich jedoch durch ihre bedeutende Größe aus. Im Lumen der Bläschen liegt eosinophiles Kolloid, das sich meistens vom Epithel stark retrahiert hat. Das intralobuläre Stroma ist hier und da leicht vermehrt. Die Läppchen sind unter sich und von den benachbarten Schleimdrüsenläppchen durch schmale bindegewebige Septen getrennt. In dem reichlichen, straffen Bindegewebe, welches zwischen Oesophagus und Trachea liegt, finden sich auf der gleichen Seite noch einige sehr unregelmäßig geformte Schilddrüsenläppchen, deren Bläschen im allgemeinen kleiner sind als die der intratrachealen Läppchen. Stellenweise er-

scheinen sie stark in die Länge gezogen, wie komprimiert, oder mehr schlauchförmig. Von diesen Läppchen gehen schmale Ausläufer in das benachbarte Bindegewebe ab.

Von dem extratrachealen Schilddrüsengewebe sind im Schnitte beiderseits nur wenige Läppchen vorhanden, welche sich zum Teil durch die unregelmäßige Form ihrer Bläschen und durch die starke Desquamation des Epithels auszeichnen. Immerhin enthält noch die Mehrzahl der Bläschen eosinophiles Kolloid. Das bindegewebige Stroma ist sowohl innerhalb wie außerhalb der Läppchen etwas vermehrt. Eine besonders innige Anlagerung der Schilddrüsenläppchen an den Trachealknorpel fehlt.

In diesen beiden Fällen hat also das intratracheal und intralaryngeal gelegene Schilddrüsengewebe wegen seiner geringen Ausdehnung keine Formveränderung des subglottischen Raumes verursacht, erst die mikroskopische Untersuchung hat die Anwesenheit des Schilddrüsengewebes aufgedeckt. Sehr charakteristisch ist auch hier die Einschiebung der Schilddrüsenläppchen zwischen die Schleimdrüsen der Trachea, wie sie auch bei meinen beiden ersten Fällen festgestellt wurde. Bei dem Neugeborenen sind die Läppchen solid, bei dem fünfjährigen Mädchen hingegen setzen sie sich aus kleinen, kolloidhaltigen Bläschen zusammen. Beide Male findet sich die Verbindung mit der äußeren Schilddrüse im hinteren Teil der Membrana cricotrachealis, wobei freilich die in der Submukosa gelegenen Läppchen oft isoliert zu liegen scheinen und erst die genaue Durchsicht der Serienschnitte eine oft sehr schmale Verbindung mit den extratracheal gelegenen Schilddrüsenläppchen ergibt. In beiden Fällen war die äußere Schilddrüse sehr stark vergrößert, ihr Gewicht war bei dem Neugeborenen 12 g, bei dem fünfjährigen Mädchen 15 g, also mehr als das Doppelte des normalen Gewichts der betreffenden Altersstufe.

Man kann sich nun leicht vorstellen, daß bei weiterem Wachstum der intralaryngotrachealen Schilddrüsenläppchen eine wirkliche Struma mit Stenose des subglottischen Raumes entstanden wäre, und ich stehe deshalb nicht an, zu behaupten, daß *es schon zur Zeit der Geburt und im frühen Kindesalter ein nur mikroskopisch nachweisbares, latentes Vorstadium der intralaryngotrachealen Struma gibt.*

Ist nun mit dem Nachweis einer angeborenen intralaryngotrachealen Struma die *Paltauf*sche Annahme hinfällig geworden? Zunächst ist zu bemerken, daß der von *Paltauf* erhobene Befund nicht vereinzelt geblieben, sondern von mehreren Autoren (v. *Bruns*, *Baurowicz*, *Dorn*, *Odermatt*, *Puhr*, *Gödel*) bei der Operation oder Sektion bestätigt worden ist, nachdem schon *Ziemßen* vor *Paltauf* in einem Falle, der zur Sektion kam, die Verbindung zwischen innerer und äußerer Struma gesehen hatte. Vielleicht gehört auch der Fall von *Kaufmann* hierher. Besonders wertvoll sind die Beobachtungen von *Odermatt*, *Puhr* und *Gödel*, bei welchen ähnlich wie im Falle *Paltaufs* eine genaue Präparation und mikroskopische Untersuchung des extra- und intralaryngealen Schilddrüsengewebes vorgenommen werden konnte. Im Falle *Odermatts* war das Ligamentum cricothyreoideum von Schilddrüsengewebe durchsetzt, im Falle *Puhrs* und *Gödels* der Raum zwischen Ringknorpel und erstem Trachealknorpel. Der letztere Fall verdient deshalb noch ein besonderes Interesse, weil hier, gleich wie im Falle *Paltaufs*, auch auf der scheinbar gesunden Seite des Kehlkopfes mikroskopisch kleine Schilddrüsenläppchen zwischen Ring- und

erstem Trachealknorpel nachgewiesen werden konnten, trotzdem hier weder eine Knotenbildung noch eine Schleimhautverdickung makroskopisch sichtbar war. Also auch hier ein latentes Vorstadium, das fast vollständig mit den Befunden in meinem dritten und vierten Fall übereinstimmt.

Wichtig ist, daß in keinem der oben genannten Fälle vom Paltaufschen Typus ein Einschluß von Schleimdrüsen im intralaryngealen Schilddrüsengewebe gefunden wurde. Gödel gibt ausdrücklich an, daß nicht bloß die Mukosa, sondern auch die Submukosa „auf eine dünne Gewebsschicht zusammengedrängt" war, und in Puhrs Fall waren die Schleimdrüsen durch Druck atrophisch geworden. Demnach scheint also das Schilddrüsengewebe hier expansiv gewachsen zu sein, im Gegensatz zu dem Falle Meerweins und meinen vier Fällen.

Alles dies, sowie die klinisch festgestellte Tatsache, daß die Symptome der intralaryngotrachealen Struma manchmal erst spät auftreten, scheint mir dafür zu sprechen, daß das Einwuchern des Schilddrüsengewebes auch erst im extrauterinen Leben eintreten kann, wie dies von Paltauf angenommen worden ist. Dabei kommt nicht bloß die Zeit der Pubertät in Betracht, wie Paltauf gemeint hat, sondern auch das mittlere und höhere Lebensalter. Denn bei dem Falle von Dorn handelte es sich um einen 32 jährigen Mann, der erst seit einem halben Jahre Symptome von seiten des Kehlkopfes verspürte, bei dem Falle von Gödel um eine 39 jährige Frau mit Atembeschwerden seit zwei Jahren und bei dem Falle Odermatt sogar um eine 68 jährige Frau, bei der vor 18 Jahren eine Strumektomie vorgenommen worden war, die aber erst seit einem Jahre wieder Atembeschwerden hatte. Bei Puhrs Fall war die Patientin 21 Jahre alt. Auf der anderen Seite ist es aber auch denkbar, daß schon im früheren oder späteren Kindesalter das Einwachsen der Schilddrüse in Larynx und Trachea erfolgt. Manche Fälle, bei denen die Atemnot schon in der Kindheit auftrat, scheinen hierfür zu sprechen (z. B. der Fall von Brentano, zwei Fälle von Bruns), doch fehlt hier der anatomische Nachweis einer Verbindung mit dem extralaryngealen Schilddrüsengewebe.

Ist nun die Schilddrüse kropfig — und sie war es in sämtlichen oben angeführten Fällen vom Paltaufschen Typus —, so wird bei stärkerem Wachstum des Kropfes ein Vordringen des Schilddrüsengewebes bis unter die Mukosa des Larynx und der Trachea stattfinden können. Aber das bloße Vorhandensein einer Struma genügt nicht, denn sonst müßte die intralaryngotracheale Struma in Kropfländern viel häufiger sein, und so kommen wir nicht um die Voraussetzung herum, die schon Paltauf gemacht hat, daß nämlich schon in der fötalen Periode eine abnorme Verwachsung der Schilddrüse mit dem Perichondrium der Knorpel und den Interstitialmembranen zustande gekommen ist. Es handelt sich jedoch dabei nicht bloß um eine bindegewebige Verwachsung (diese kann nach Puhr auch fehlen), sondern, wie die Fälle von Paltauf und Gödel und mein dritter Fall zeigen, um eine mikroskopisch nachweisbare Verlagerung von Schilddrüsenläppchen in die Interstitialmembranen oder sogar in die Submukosa. Von hier aus erfolgt dann das weitere Vorwachsen des Schilddrüsengewebes in das Innere des Larynx und der Trachea.

Stellen wir die Fälle von Paltaufscher Struma beim Erwachsenen und meine Fälle von fötaler, intralaryngealer Struma nebeneinander, so besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen den beiden Formen. In beiden Fällen erfolgt das Einwuchern des Schilddrüsengewebes per continuitatem von außen her, nur der Zeitpunkt des Eindringens ist verschieden. Erfolgt das Einwachsen erst später im extrauterinen Leben, so ist es doch wenigstens durch die fötale Verlagerung des Schilddrüsengewebes in die Interstitialmembranen vorbereitet. Sowohl im einen wie im anderen Falle ist das Wachstum der Schilddrüse schon im fötalen Leben infolge einer kropfigen Hyperplasie gesteigert, es kann dann aber bei den einen Fällen zum Stillstand kommen, um erst im späteren Leben unter erneuter Einwirkung der Kropfnoxe frisch einzusetzen und zum intralaryngotrachealen Tumor zu führen.

Es fragt sich nun, ob neben dem sicher festgestellten intra- und extrauterin entstandenen Paltaufschen Typus die Theorie von der Keimversprengung noch bestehen kann. Wir haben gesehen, daß der Einschluß von Schleimdrüsen im Schilddrüsengewebe nicht mehr für sie verwertet werden kann, und sehr wahrscheinlich ist auch der Fall von E. Meyer-Cappon, der wegen seines frühzeitigen Auftretens bisher als eine Stütze jener Theorie galt, in gleichem Sinne zu deuten wie meine beiden ersten Fälle. Nun ist aber immer wieder der Einwand gemacht worden, daß die Strumen, welche median in der Hinterwand des Larynx und der Trachea sitzen (Fälle von v. Bruns, Freer, Grünenwald) sich nicht im Sinne Paltaufs erklären lassen, da an dieser Stelle ein direktes Einwachsen unmöglich sei. Aber dieser Einwand ist nicht stichhaltig, denn aus meinem dritten und vierten Fall ist klar ersichtlich, daß das Schilddrüsengewebe auch an der hinteren Wand der Trachea einwuchern kann, wobei es z. T. um den hinteren Rand des ersten Trachealknorpels herumbiegt. Man braucht übrigens nur zu sehen, wie weit bei der Struma congenita die Seitenlappen nach hinten reichen und wie sie sich manchmal in den Winkel zwischen Trachea und Ösophagus hineinlegen, dann wird man in dem Sitze an der hinteren Wand keine Schwierigkeit für die Paltaufsche Auffassung erblicken. Auch im Falle Puhrs erfolgte die Einwucherung hinten. Endlich ist von den Verfechtern der Keimversprengungstheorie auch noch auf die Tatsache hingewiesen worden, daß in einigen Fällen von intralaryngotrachealen Schilddrüsentumoren eine Vergrößerung der äußeren Schilddrüse oder eine Verwachsung mit der Kehlkopf- und Luftröhrenwand bei der Operation fehlte. Aber auch diese Fälle lassen sich mit der Paltaufschen Auffassung in Einklang bringen, wenn man bedenkt, daß eine kongenitale Struma sich wieder zurückbilden kann und daß die Fixation auf eine kleine Stelle beschränkt sein kann, welche bei der Operation leicht übersehen wird.

Nun bleiben aber noch die Fälle von Radestock und v. Hansemann, beide mit tiefem Sitz des Schilddrüsengewebes nahe an der Bifurkation der Trachea. Paltauf hält freilich den Fall Radestocks für zweifelhaft und meint, daß es sich hier eher um ein Adenom der Schleimdrüsen gehandelt habe, hingegen ist der leider nur ganz kurz beschriebene Fall von v. Hansemann bisher nicht bestritten worden. Ausgeschlossen ist es ja nicht, daß einmal eine akzessorische Schilddrüse in die Trachea eingeschlossen wird, denn im benachbarten Mediastinum sind ja solche abgesprengte Schilddrüsenteile auch beim Menschen

bekannt, und beim Hunde findet man sie bis zur Aorta hinunter (Wölfler). Was jedoch die intralaryngotrachealen Schilddrüsentumoren betrifft, so ist bis jetzt noch kein einziger Fall bekannt, bei dem der sichere Nachweis einer primären Keimversprengung erbracht ist. Man müßte verlangen, daß bei der Untersuchung auf Schnittserien das intralaryngotracheale Schilddrüsengewebe gänzlich unabhängig, ohne jegliche Verbindung mit der äußeren Schilddrüse ist. Aber auch dann dürfte eine Keimversprengung in frühester Embryonalzeit nur angenommen werden, wenn die Interstitialmembranen normal ausgebildet und frei von Schilddrüsengewebe sind, denn es ist ja nicht ausgeschlossen, daß das nach innen vorgewucherte Stück sich nachträglich und zwar erst im späteren Alter von der Basis abschnürt, wie dies auch bei äußeren, akzessorischen Schilddrüsen vorkommt. In meinem dritten und vierten Fall ist z. B. die Brücke zwischen inneren und äußeren Schilddrüsenläppchen schon sehr schmal.

Noch ein Wort zur Benennung. Von den meisten Autoren werden die intralaryngotrachealen, von der Schilddrüse ausgegangenen Tumoren Strumen genannt. Demgegenüber hat Hoffmann empfohlen, nur von Thyreoidea intratrachealis aberrans oder accessoria zu sprechen. Daß das Vorkommen der letzteren Form noch nicht erwiesen ist, haben wir oben schon hervorgehoben, es fragt sich aber, ob es überhaupt berechtigt ist, von der Bezeichnung „Struma“ abzugehen. Daß in einigen Fällen die äußere Schilddrüse nicht vergrößert gefunden wurde, ist noch kein Grund, ein strumöses Wachstum nach innen auszuschließen, denn die rein klinische Untersuchung genügt hier nicht. Und außerdem kann ja bei früh angelegten, intralaryngotrachealen Schilddrüsentumoren im Verlaufe des Wachstumsalters oder erst später eine äußerliche Struma zurückgehen. Auf alle Fälle aber ist zu irgend einer Zeit, intra- oder extrauterin, ein vermehrtes Wachstum, eine Hyperplasie des Schilddrüsengewebes nötig, damit es zu einem intralaryngotrachealen Tumor kommt. Und deshalb darf die Bezeichnung Struma ruhig beibehalten werden. Es handelt sich dabei um die diffuse Form der Struma, d. h. um eine Vergrößerung und ein Aussprossen der intralaryngotrachealen Drüsenläppchen, denn eine Bildung von eigentlichen Adenomknoten, wie sie z. B. in der Zungenbasis vorkommt, ist innerhalb des Larynx und der Trachea noch nie sicher beobachtet worden [2]). Nach dem histologischen Typus kann man für die überwiegende Mehrzahl der Fälle von einer Struma colloides sprechen, da kolloidhaltige Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel gefunden wurden. In meinen drei ersten Fällen war freilich das Schilddrüsengewebe, entsprechend den Verhältnissen bei der Struma neonati, rein parenchymatös.

Der Sitz der hier in Frage stehenden Strumen ist fast immer subglottisch, in der Gegend des Ringknorpels und der obersten Trachealknorpel, wo sich in der Regel auch die Verbindung mit der äußeren Struma befindet. Die Strumen sind deshalb fast nie rein intralaryngeal

---

[2]) Puhr fand außerhalb der Trachea mehrere Knoten vom Bau der Struma nodosa colloides oder adenomatosa und spricht von einem intratracheal gelegenen Strumaknoten, an dem sogar eine Andeutung einer bindegewebigen Kapsel vorhanden gewesen sei. Doch ist es mir nach seiner Beschreibung nicht wahrscheinlich, daß es sich um einen selbständigen intratrachealen Adenomknoten handelte.

oder rein intratracheal, und es dürfte sich deshalb empfehlen, künftig von intralaryngotrachealen Strumen zu sprechen. Meistens sitzen sie hinten und breiten sich zugleich auch noch auf die Seitenwand aus, seltener sitzen sie nur hinten, und am seltensten sind sie an der Vorderwand lokalisiert (ein Fall von v. Bruns und Fall E. Meyer-Cappon).

Wie schon aus meinen früheren Ausführungen hervorgeht, kommt die intralaryngotracheale Struma in allen Lebensaltern, von der Geburt bis zum Greisenalter vor. Doch scheinen das zweite bis vierte Dezennium bevorzugt zu sein. Dies spricht dafür, daß das stärkere Wachstum des intralaryngotrachealen Schilddrüsengewebes meistens erst zur Zeit der Pubertät oder im früheren erwachsenen Alter erfolgt, auch wenn seine Anlage höchst wahrscheinlich seit der Fötalzeit besteht. Bezüglich des Geschlechtes hat schon Cappon in dem von ihm zusammengestellten Material ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts festgestellt. Auf 22 Fälle kamen nur fünf bei männlichen Individuen. Unter den seither hinzugekommenen acht Fällen von Zenker-Schiller, Segura, Dorn, Odermatt, Gödel, Lange, Puhr, Wurster, befinden sich nur zwei Männer (Fälle Zenker-Schiller und Dorn). Dieses Verhältnis ist leicht verständlich, wenn man in Betracht zieht, daß die Struma beim weiblichen Geschlecht überhaupt häufiger ist und daß zur Zeit der Gravidität jeweilen ein neuer Anstoß zum Wachstum erfolgt. Es könnte auffallen, daß die von mir beschriebenen, angeborenen intratrachealen Strumen Knaben betrafen, aber auch dies ist nicht weiter verwunderlich, denn die Struma congenita findet sich bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich häufig. In meinem vierten Fall handelte es sich um ein fünfjähriges Mädchen.

Ich kann darauf verzichten, auf die Symptomatologie der intratracheolaryngealen Strumen näher einzugehen, da dies in verschiedenen Arbeiten von klinischer Seite ausführlich geschehen ist (v. Bruns, Cappon, Dorn, Gödel u. a.). Meine beiden ersten Fälle beweisen, daß die intralaryngotracheale Struma schon beim Neugeborenen hochgradige Stenoseerscheinungen verursacht, denn beide Male trat gleich nach der Geburt schon Dyspnoe mit Stridor auf, und im ersten Fall ist der nach zwölf Stunden erfolgte Tod allein auf Erstickung zurückzuführen. Im zweiten Fall ist dies nicht sicher, da zugleich noch eine intrakranielle Blutung vorhanden war.

Von den biologisch interessanten Symptomen der intralaryngotrachealen Struma sei noch das stärkere Anschwellen im Prämenstruum und zur Zeit der Gravidität erwähnt, denn in einzelnen Fällen gaben die Patientinnen an, daß sich in diesen Perioden die Atemnot gesteigert habe (Hoffmann, Wurster).

Zusammenfassung.

Bei der Entstehung der intralaryngotrachealen Struma liegen folgende Möglichkeiten vor:

1. Sie können schon in der Fötalzeit zur vollen Ausbildung gelangen, indem die fötale Schilddrüse durch die Zwischenknorpelräume in die Submukosa des Larynx und der Trachea einwächst. Meine Mitteilung liefert hierfür die Belege. Charakteristisch für diese Form ist die innige Durchmischung von Schilddrüsengewebe und Schleimdrüsen innerhalb der Submukosa, auf welche schon Meerwein hingewiesen hat.

2. Das Einwachsen des Schilddrüsengewebes kann, wie es Paltauf angenommen hat, erst im extrauterinen Leben und zwar in verschiedenen Lebensperioden erfolgen. Voraussetzung hierfür ist jedoch die von Paltauf und Gödel nachgewiesene feste Verwachsung der Schilddrüse mit den Zwischenknorpelmembranen, wobei mikroskopisch das Bindegewebe dieser Membranen von Schilddrüsenfollikeln durchsetzt ist. Diese Verwachsung und Verlagerung des Schilddrüsengewebes muß schon in der Fötalzeit zustande gekommen sein. Hierher gehören die Fälle von Ziemßen, Paltauf, Baurowicz, Dorn, Odermatt, Gödel, Puhr.

3. Es könnte in frühester Embryonalzeit ein Teil der Schilddrüsenanlage abgeschnürt und in die Anlage des Kehlkopfs und der Trachea eingeschlossen werden. Das Vorkommen einer solchen Keimversprengung ist jedoch an der typischen Stelle der intralaryngotrachealen Struma bis jetzt noch nie einwandfrei nachgewiesen worden. Nur im unteren Teil der Trachea scheinen wirkliche akzessorische Schilddrüsen vorzukommen (Radestock [?], v. Hansemann).

Das Einwachsen des Schilddrüsengewebes in das Innere des Kehlkopfes und der Luftröhre erfolgt sowohl im intra- wie im extrauterinen Leben unter dem Einfluß einer strumösen Hyperplasie der Schilddrüse. Die intralaryngotracheale Struma ist also eine Teilerscheinung einer Struma diffusa parenchymatosa oder colloides. Ihr vorwiegendes Vorkommen beim weiblichen Geschlecht ergibt sich aus der Verteilung der Struma auf die beiden Geschlechter.

Am häufigsten findet sich die Gewebsbrücke, welche äußere und innere Struma verbindet, zwischen dem Ringknorpel und ersten Trachealknorpel, seltener im Ligamentum cricothyreoideum. Der typische Sitz ist seitlich und hinten am Ringknorpel und an den beiden ersten Trachealknorpeln, seltener nur an der hinteren Wand und am seltensten an der vorderen Wand des Kehlkopfes.

Literatur.

Baurowicz, Über Schilddrüsengeschwülste im Innern des Kehlkopfs und der Luftröhre. Arch. f. Laryng. Bd. 15, 1904. **Brentano,** Struma intratrachealis. D. m. W. 1909, Nr. 30. **v. Bruns,** Die Laryngotomie zur Entfernung intralaryngealer Neubildungen. 1878. **Cappon,** Versprengte Schilddrüsenkeime in den oberen Luftwegen. Diss. Berlin 1911. **Dorn,** Recidivierte intralaryngeale Struma. Bruns Beitr. Bd. 115, 1919. **Erdheim,** Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Zieglers Beitr. Bd. 35, S. 386, 1904. **Freer,** Intratracheal thyroid tissue. Journ. of the Americ. med. Associat. March 30th, 1901. **Gödel,** Über intralaryngeale Struma. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Bd. 1, 1922. **Grünenwald,** Über Struma intratrachealis. Bruns Beitr. z. klin. Chir., Bd. 45, 1905. **Hammar u. Hellman,** Ein Fall von Thyreoaplasie (dystopischer Thyreohypoplasie). Zeitschr. f. angewandte Anatomie und Konstitutionslehre, Bd. 5, 1920. **v. Hansemann,** Heymanns Handbuch der Laryngologie, Bd. 1. **Hoffmann,** Thyreoidea accessoria intratrachealis. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 59, 1909. **Kaufmann,** Struma intralaryngealis. Corr. f. Schweizer Ärzte, 1906. **Lange,** Struma und intratracheale Struma der Gegenseite. Zentralbl. f. Chir. 1922, Nr. 34. **Meerwein,** Über intratracheale Strumen. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 91, 1908. **Meyer, E.,** Säugling mit angeborener endolaryngealer Struma. D. med. W. 1910, Nr. 50. Ders., Intratracheale strumöse akzessorische Schilddrüse. M. m. W. 1914, Nr. 39, Vereinsber. **Norris,** The early morphogenesis of the human thyroid gland. Americ. Journ. of Anat. Bd. 24, 1918. **Odermatt,** Über intratracheale Strumen. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 157, 1920. **Paltauf,** Zur Kenntnis der Schilddrüsentumoren im Innern des Kehlkopfs und der Luftröhre. Ziegl. Beitr. Bd. 11, 1892. **Puhr,** Beitrag zur Kenntnis der Struma intratrachealis. Zieglers Beitr. Bd. 70, 1922. **Radestock,**

Ein Fall von Struma intratrachealis. Zieglers Beitr. Bd. 3, 1888. **Schiller,** Über intratracheale Strumen. Diss. Königsberg 1907. **Schmidt, M. B.,** Über Flimmerzysten der Zungenwurzel und die drüsigen Anhänge des Ductus thyreoglossus. Festschr. f. Prof. B. Schmidt. Jena 1906. **Segura,** Intratracheale Struma. Ref. in Semons Zentr. f. Laryngol. Bd. 30, 1914. **Vogel,** Beitrag zur pathologischen Histologie der Schilddrüse. Virch. Arch. Bd. 217, 1914. **Wölfler,** Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse. Berlin 1880. **Wurster,** Über Struma intratrachealis. M. m. W. 1922, Nr. 38. **Zenker,** Beiträge zur Histologie der oberen Luftwege. Arch. f. Laryngol. Bd. 22, 1909. **Ziemßen,** Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Bd. IV. Übrige Literatur bei Cappon.

Ueber das Vorkommen von Zystenhygromen bei Hydrops fetalis.

Von Prof. **M. Simmonds.**

(Aus dem Path. Institut des Allgem. Krankenhauses St. Georg, Hamburg.)

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Bei Tieren wie bei Menschen kommen gelegentlich ausgetragene oder unreife Früchte zur Beobachtung, die sich durch hydropische Ergüsse in der Unterhaut und den inneren Höhlen auszeichnen. Beim Tiere sind diese Bildungen besonders beim Rindvieh bekannt und werden vielfach als Mondkälber bezeichnet. Öfter ist dabei die Beobachtung gemacht worden, daß ein und dieselbe Kuh mehrfach so mißbildete Kälber warf. Beim Menschen ist die Bildung eine Seltenheit und meines Wissens bei derselben Mutter niemals wiederholt angetroffen worden. Für die Entstehung des Leidens fehlt es in der Tier- wie Menschenpathologie bisher noch an einer genügenden Erklärung. Nur in einer Hinsicht ist in den letzten Jahren ein großer Fortschritt gemacht worden, da wir durch die Forschungen Schriddes gelernt haben, daß in einer großen Zahl der Fälle eine schwere Veränderung des Blutes und der blutbereitenden Organe zugrunde liegt.

Mit Hilfe dieses Befundes, der von zahlreichen Autoren, so von Fischer, Rautmann, Lutz, Chiari, Loth bestätigt worden ist, vermag man eine Gruppierung der Fälle von Hydrops fetalis vorzunehmen und die reinen, dem Schriddeschen Typus angehörenden Beobachtungen von den auf Zirkulationsstörungen zurückzuführenden zu trennen. Stenose und Verschluß des Duktus Botalli, Verschluß des Foramen ovale, Anomalie der Nabelvene, fetale Thrombose, Herzklappenfehler sind dabei als Ursache der Kreislaufstörung genannt worden. Ist auch, zumal bei den älteren Literaturangaben bisweilen Zweifel an der Richtigkeit der Deutung am Platze, so sind doch manche der neuen Publikationen (Ludwig, Link, Alexandrowski) als einwandfrei zu bezeichnen. Vor allem müssen zu dieser Gruppe von Hydrops fetalis infolge von Zirkulationsstörungen die Fälle gezählt werden, in denen bei Zwillingsgeburten nur eine Frucht die Zeichen des Hydrops aufweist.

Im allgemeinen muß man aus den bisherigen Publikationen schließen, daß der Schriddesche Typus der überwiegend häufigere ist; dafür sprechen auch meine eigenen Erfahrungen. Unter sechs Fällen von Hydrops fetalis, die ich im Laufe der letzten 20 Jahre seziert habe, fand

sich nur einer, der wahrscheinlich auf Zirkulationsstörungen zurückzuführen war. Es handelte sich hier um eine Drillingsgeburt (1914.1233), bei der zwei der 32 cm messenden Feten normale Konturen aufwiesen, der dritte hingegen stark hydropisch war. Charakteristische Veränderungen an Leber und Milz fehlten. In den übrigen fünf Fällen dagegen waren in mehr oder minder ausgeprägter Weise die von Schridde angegebenen Veränderungen der Organe erkennbar.

Über die beiden ersten in diese Gruppe gehörenden Fälle möchte ich nur wenige Angaben machen, da sie kein besonderes Interesse bieten.

Das erste Kind (1914, 854) mußte wegen schwerer Nephritis der Mutter, verbunden mit starker Ödembildung, durch Kaiserschnitt entfernt werden und lebte nur ¾ Stunden. Es bestand allgemeiner Hydrops nicht nur der Unterhaut, sondern sämtlicher Körperhöhlen, sowie Schwellung der Milz und Leber. In ersterer war infolge myeloischer Umwandlung des Gewebes die normale Zeichnung völlig verwischt, in letzterer fanden sich in großer Zahl kleine Blutbildungsherde und eisenhaltige Pigmentablagerungen. In der ödematösen, durch weite Gefäße sich auszeichnenden Unterhaut fand sich mehrfach, besonders in der Umgebung der Gefäße eine vermehrte Ansammlung von Lymphozyten. Bemerkenswert ist an dem Falle nur, daß eine stark positive Wassermannreaktion auf Lues der Mutter hinwies, während diese Infektion bisher bei fast allen bisherigen Publikationen, mit Ausnahme der von Lahm, vermißt worden ist.

Auch der zweite Fall (1915, 300) zeigte ähnliche Verhältnisse. Das Kind war ausgetragen, 50 cm lang, wog 3600 g. Die Mutter hatte an Nephritis mit Ödem der unteren Extremitäten während der Schwangerschaft gelitten. Wassermannreaktion negativ. Bei dem totgeborenen Kind fand sich ein allgemeiner Hydrops der Unterhaut und der Körperhöhlen, Schwellung und Derbheit von Milz und Leber. Der mikroskopische Befund an diesen beiden Organen war der gleiche wie in dem erst beschriebenen Falle.



Fig. 1.

Im Gegensatz zu diesen beiden völlig dem Schriddeschen Typus entsprechenden Fällen zeichnen sich nun meine drei letzten Beobachtungen von Hydrops fetalis durch eine bisher nicht berücksichtigte Eigentümlichkeit aus, nämlich das Auftreten von großen Zystenbildungen in der Gegend des Halses und Nackens. Vor einer Besprechung der pathologischen Stellung dieser Fälle möchte ich einige kurze Notizen über dieselben unter Beifügung von Abbildungen vorausschicken.

Mein erster Fall (1902, 277) ist bereits früher einmal im biologischen Verein von mir demonstriert worden. Es war ein neugeborener Knabe von 2600 gr und 37 cm Länge, geboren von einer völlig gesunden 20jährigen Primipara, die bis drei Stunden ante partum noch Kindsbewegungen verspürt hatte. An der Abbildung des Kindes (Fig. 1) wird man einmal eine allgemeine starke ödematöse Schwellung der Körperdecken erkennen, die an Kopf und Extremitäten zu starker Deformierung geführt hat. Vor allem aber wird der große chignonähnliche Sack auffallen, der in Faustgröße von Hinterhaupt und Nacken ausgeht. Auf dem Durchschnitt zeigte sich der Sack bestehend aus mehreren geschlossenen Hohlräumen mit glatter Innenfläche und erfüllt mit bernsteingelber klarer Flüssigkeit. Die weitere Autopsie ergab neben hydropischen Ergüssen in Brust- und Bauchhöhle (je 30 ccm Hydrothorax, 200 ccm Ascites) völlige Atelektase der Lungen. Die mikroskopische Untersuchung der Leber ließ eine beträchtliche Vermehrung der Blutbildungsherde und starke Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes nachweisen, während in dem in Niere und Milz erkennbaren Pigment die Reaktion negativ ausfiel. In der Milz war fast nur noch myeloisches Gewebe erkennbar, das lymphatische fehlte fast ganz, so daß die Struktur des Organs

völlig verwischt war. Auf eine detaillierte Schilderung der histologischen Befunde an den aufgezählten Organen kann ich verzichten und nur bemerken, daß dieselben in jeder Hinsicht dem Schriddeschen Typus entsprechen. Dagegen muß ich auf die histologischen Verhältnisse der Haut näher eingehen.

Die gesamte Unterhaut und zum Teil auch die angrenzende Muskulatur ist durchsetzt von einem System verschieden gestalteter mehr oder minder weiter, mit zarten spindelförmigen Endothelien ausgekleideter Hohlräume (Fig. 2). Jene große Zysten am Nacken stellen nur in vergrößertem Maßstabe dieselben endothelbekleideten Hohlräume dar. Sie zeigen dasselbe Verhalten der Wand, dieselbe Auskleidung. Das zwischen den erweiterten Lymphgefäßen liegende Gewebe ist reich an kollagener Substanz, arm an Elastin, vielfach durchsetzt von verästelten Zellen, die dem Stroma ein myxomartiges Aussehen geben. Die drüsigen Elemente der Haut sind nur kümmerlich entwickelt, das Unterhautfett nur spurenweise vorhanden. Alles das weist darauf hin, daß die Hautanomalie aus einer frühen Fetalperiode datiert. Besonders bemerkenswert ist, daß an manchen Stellen in der Umgebung der Lymphangiektasien und der Zysten sich mehr oder minder dichte Anhäufungen von lymphozytenähnlichen Zellen finden. (Fig. 3.) Noch stärker sind diese Zellansammlungen vielfach in den Interstitien der angrenzenden Muskulatur anzutreffen.

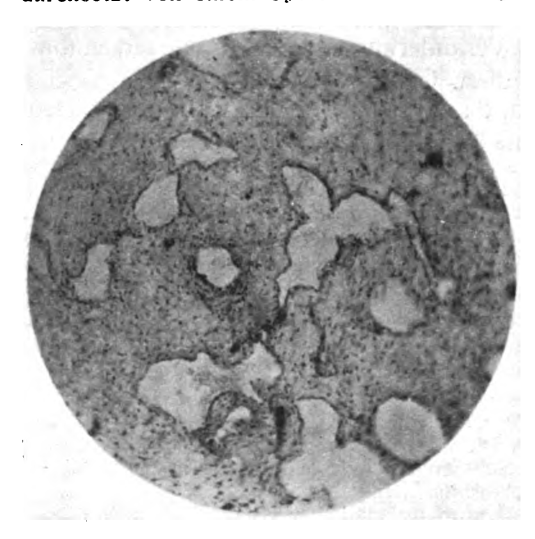


Fig. 2.

Wir hatten es also in diesem Falle mit einem Hydrops fetalis des Schriddeschen Typus zu tun, der kombiniert war mit einer zystischen Lymphangiombildung oder, wie die Bezeichnung oft lautet, einem Zystenhygrom am Nacken. Der Fall zeichnete sich weiter aus durch Auftreten von Lymphozytenherden im Unterhautgewebe und den angrenzenden Muskelinterstitien. In meiner Demonstration des Falles im Jahre 1906 war ich geneigt, die Zellherde als Residuen eines abgelaufenen entzündlichen Prozesses, vielleicht eines fetalen Erysipels aufzufassen. Heute, nachdem wir inzwischen durch Schriddes Untersuchungen über die engen Beziehungen zwischen dem Hydrops fetalis und Veränderungen der hämopoetischen Organe belehrt sind, zögere ich nicht, auch diese Herde in Unterhaut und Muskelinterstitien als Blutbildungsherde

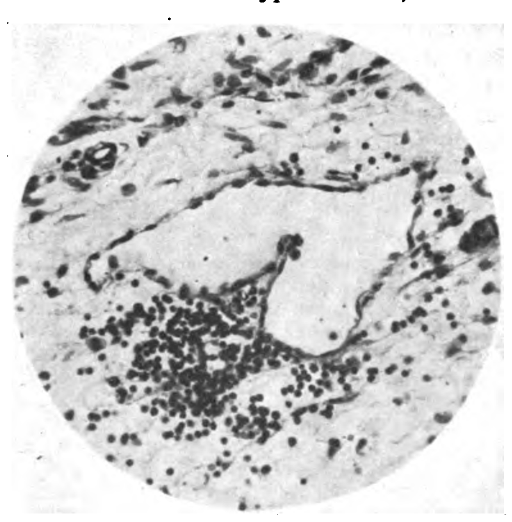


Fig. 3.

aufzufassen und in eine Linie zu setzen mit den analogen Herden in anderen Organen.

Der zweite Fall (1913, G 2275) betraf einen Fötus männlichen Geschlechts von 21 cm Länge, der bereits in Mazeration begriffen war. Die gesamte Körperhaut war ödematös, in den Körperhöhlen fanden sich hydropische Ergüsse. Vor allem aber fiel ein mächtiges großes, gänseeigroßes Kissen auf, welches dem Hinterkopf, Nacken und den Halsseiten aufsaß, und die Ohren stark nach vorn gedrängt hatte (Fig. 4). Das Kissen bestand aus 6 wallnuß- bis hühnereigroßen, glattwandigen, mit bernsteingelber Flüssigkeit gefüllten Zysten. Die mikroskopische Untersuchung der Haut ließ wieder ektatische Lymphgefäße erkennen und Anhäufungen von Rundzellen im umgebenden Stroma. Besonders zahlreich waren solche Herde in der nächsten Nachbarschaft großer Zysten. Die histologische Untersuchung der inneren Organe lieferte leider wegen der vorgeschrittenen Mazeration kein brauchbares Ergebnis. Nachzufügen ist noch, daß die Eltern des Kindes völlig gesund waren, daß insbesondere kein Anhalt für Lues vorlag.

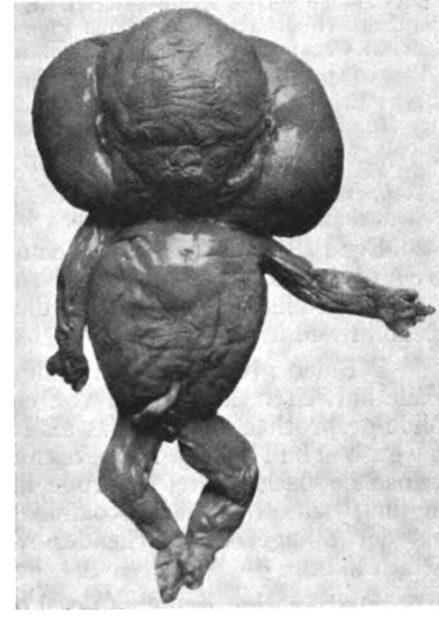


Fig. 4.

Auch hier lag also eine Kombination von Hydrops fetalis mit einem Zystenhygrom vor. Ob der Fall auch dem Schridde schen Typus zuzuzählen ist, mußte aus technischen Gründen unentschieden bleiben. Die Übereinstimmung der histologischen Befunde an den Hautbedeckungen machen es indes wahrscheinlich, daß es sich auch hier um denselben Prozeß wie im ersten Falle gehandelt hat.

Der letzte Fall endlich (1917, 291) betraf ein ausgetragenes Kind weiblichen Geschlechts. Nabelschnur von normalem Aussehen. Die gesamte Körperhaut, weniger die der Extremitäten, ist ödematös geschwollen. Vor allem fällt am Halse ein mannsfaustgroßer fluktuierender Sack auf, welcher die ganze Vorderseite des Halses zwischen Kinn und Sternum einnimmt, auf die linke untere Gesichtshälfte und die linke Nackenseite sich ohne scharfe Grenzen erstreckt. (Fig. 5.) Die angrenzende Haut ist besonders stark ödematös geschwollen. Auf dem Durchschnitt zeigt sich der Sack als aus mehreren wallnuß- bis hühnereigroßen, mit bernsteingelber Flüssigkeit erfüllten Höhlen bestehend, welche eine völlig glatte Innenfläche aufweisen. Wo die einzelnen Säcke aneinanderstoßen, sind sie nur noch durch eine papierdünne zarte Wand von einander getrennt.

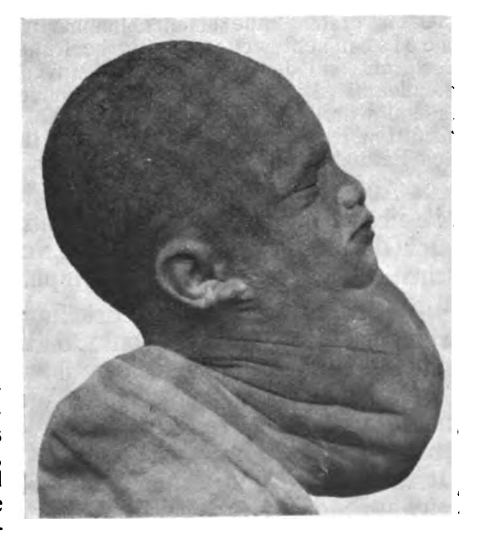


Fig. 5.

An der Rückenhaut findet sich in der Medianlinie in talergroßer Ausdehnung eine umschriebene fluktuierende Prominenz, welche aufgeschnitten sich ebenfalls als glattwandige seröse Zyste erweist. Sonst finden sich keine Zystenbildungen an der Körperoberfläche. In beiden Pleurahöhlen seröse Ergüsse, sonst zeigen die inneren Organe makroskopisch nichts Abnormes. Lungen völlig atelektatisch.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der inneren Organe fällt wieder die starke Entwicklung der Blutbildungsherde in der Leber und der myeloische Bau der Milz auf, während abnorme Pigmentablagerungen fehlen. Die Zysten zeigen wie in den übrigen Fällen eine zarte spindelförmige Endothelauskleidung. Das übrige Unterhautgewebe ist von myxomähnlicher Beschaffenheit, frei von Fett. Besonders in der Nachbarschaft der großen Säcke finden sich vielfach Rundzellenanhäufungen in der Umgebung kleiner Gefäße.

Der Fall stellt also wieder eine Kombination von Hydrops fetalis des Schriddeschen Typus mit Zystenhygromen an Hals und Rücken dar. Auch hier finden sich weiter die als Blutbildungsherde zu deutenden Zellinfiltrate in der Unterhaut.

Bei der großen Übereinstimmung, welche die drei beschriebenen Fälle aufweisen, kann wohl von einem gut charakterisierten Krankheitsbilde gesprochen werden, das als Hydrops fetalis mit Zystenhygrombildung zu bezeichnen ist. Der Umstand, daß ein einzelner Beobachter drei derartige Fälle mitzuteilen vermag, legt die Vermutung nahe, daß diese Kombination doch wohl häufiger sein dürfte, als der Mangel entsprechender Mitteilungen in der Literatur voraussetzen läßt.

Soweit meine Kenntnis der Literatur reicht, kann ich nur über eine sicher hierher gehörende Publikation berichten, nämlich die von Neelsen aus dem Jahre 1882.

Der 27 cm lange Fötus war von einer an Nephritis leidenden Mutter geboren und zeigte Ödeme der gesamten Körperhaut, ohne Ergüsse in Brust- und Bauchhöhle. Die der Arbeit Neelsens beigefügte Abbildung zeigt genau wie in meinem ersten Falle einen chignonartig, dem Nacken aufsitzenden großen Sack. Neelsen hebt weiter die starke Rundzellenanhäufung in der Leber hervor. In der Haut und den angrenzenden Muskelinterstitien fanden sich variköse Lymphgefäßektasien und Rundzellenanhäufungen in der Umgebung kleiner Gefäße. Auffallend war ihm endlich die große Zahl der weißen Blutzellen in den Gefäßquerschnitten. Neelsen bezeichnete im Hinblick auf das Verhalten der Lymphgefäße den Befund als Elephantiasis congenita mollis.

Aus diesem kurzen Referat ergibt sich wohl mit Sicherheit, daß auch Neelsens Fall den meinigen an die Seite zu stellen ist, daß es sich auch dort um eine Kombination von Hydrops fetalis des Schriddeschen Typus mit zystischer Lymphangiombildung handelte.

Schwieriger ist die Beurteilung eines anderen Falles, der erst vor wenigen Jahren (1912) von Loth mitgeteilt worden ist. Ein 44 cm langer Fötus mit allgemeinem Hydrops weist alle Veränderungen des Schriddeschen Typus auf. Weiter wird aber dann berichtet: „An mehreren Stellen ist diese ödematöse Durchtränkung so stark, daß es zu größerer Flüssigkeitsansammlung gekommen ist, so in der linken Gesichtshälfte und unter der Kopfschwarte. Hier hat sich ein schwappender Herd gebildet, der etwas über 100 ccm einer klaren, bernsteingelben Flüssigkeit enthielt". Daß eine so beträchtliche, umschriebene Flüssigkeitsansammlung infolge von Hautödem sich gebildet hatte, ist wohl nicht wahrscheinlich, und ich vermute daher, daß es auch in diesem Falle sich um eine Zystenbildung handelte. Bei dem Mangel an histologischen Angaben ist freilich eine sichere Entscheidung

nicht möglich. Außer diesen beiden Fällen von Neelsen und Loth sind mir keine hierher gehörigen Mitteilungen in der Literatur begegnet.

Recht schwierig ist nun die Frage, wie man sich die Beziehungen zwischen dem allgemeinen Hydrops und der Zystenbildung zu erklären hat. Ein zufälliges Zusammentreffen ist wohl im Hinblick auf die mehrfache Wiederholung der gleichen Beobachtung auszuschließen. Ebenso spricht das histologische Verhalten der Sackwandungen entschieden dagegen, daß es sich um eine größere lokale Flüssigkeitsansammlung infolge des allgemeinen Hautödems gehandelt hat. In meinen drei Fällen, wie in dem Neelsens, lagen echte zystische Lymphangiome vor und es fragt sich nur, wie der Zusammenhang zwischen dieser Zystenbildung und der durch den allgemeinen Hydrops gesetzten Ektasie der Bindegewebsspalträume zu deuten ist.

Ich glaube, daß eine Erklärung sich finden läßt. In seiner Arbeit über Lymphangiome gibt v. Nasse an, daß durch die Auseinanderdrängung des Bindegewebes und die Umbildung der Bindegewebszellen zu Endothelien neue Bahnen für die Lymphe eröffnet werden. Er fand als Beweis für diese Annahme Übergänge von Bindegewebsspalträumen in endothelbekleidete Lymphgefäße. So würde also ein Zusammenhang zwischen Ödem und Lymphangiombildung denkbar sein. Setzt man weiter einer Hypothese Borsts folgend voraus, daß ein unvollkommener Zusammenhang gewucherter Lymphräume mit dem übrigen Lymphgefäßsystem zu Ektasien Anlaß gibt, so würde der Zusammenhang zwischen Hautödem, Wucherung von Lymphgefäßen, endlich umschriebener Zystenbildung verständlich sein.

In der Tat sprechen die histologischen Bilder der Haut besonders in meinem ersten Falle dafür, daß es sich nicht um ein einfaches Ödem der gesamten Körperhaut, sondern an vielen Stellen um eine starke Wucherung des Lymphgefäßsystems, verbunden mit variköser Ektasie der Lymphbahnen gehandelt hat. Weiter beweist das histologische Verhalten der Hygromzysten und der übrigen diffusen Lymphangiektasien nahe Beziehungen zwischen beiden Befunden, die im Grunde nur graduelle Verschiedenheiten desselben Prozesses darstellen. Weshalb gerade Hals- und Nackengegend von der Zystenbildung bevorzugt wurden, ist freilich nicht verständlich, ebensowenig wie wir eine Erklärung dafür geben können, weshalb die Zystenhygrome überhaupt nur auf ganz bestimmte Körperregionen, insbesondere meist auf die Halsgegend beschränkt sind.

Gegenüber dem Einwand, daß es sonst bei den bisweilen viele Jahre bestehenden Hautödemen nicht zu Lymphangiombildung kommt, ist darauf hinzuweisen, daß es sich in unseren Fällen um Prozesse handelt, die, wie das histologische Verhalten der Haut und Unterhaut zeigt, in einer früheren Fetalzeit sich abspielten, in einer Zeit, wo völlig andere Wachstumsbedingungen vorliegen, als bei den im extrauterinen Leben erworbenen Ödemen.

Auf Grund dieser Darlegungen möchte ich daher glauben, daß die beim Hydrops fetalis des Schriddeschen Typus gelegentlich angetroffenen Zystenhygrome an Hals und Nacken auf eine durch das Hautödem veranlaßte, bisweilen weit verbreitete Wucherung und Ektasie der Lymphbahnen der Subkutis zurück-

zuführen ist. Es ist daher ratsam, in allen Fällen von Hydrops fetalis auf das histologische Verhalten der Unterhaut sein Augenmerk zu richten. Vielleicht gibt diese Veröffentlichung Anlaß zu weiteren Mitteilungen über die bisher nicht beachtete Kombination von Hydrops fetalis mit Zystenhygrombildung.

Literatur.

1. **Alexandrowsky,** Jb. f. Kindhlk., 84. 2. **Borst,** Geschwülste I., 205. 3. **Chiari,** Jb. f. Kindhlk., 80, 561. 4. **Fischer, W.,** B. k. W. 1912, Nr. 51. D. m. W. 1912, Nr. 9. 5. **Lahm,** Arch. f. Gynäk., 1914, 102. 6. **Link,** Beitr. z. path. Anat., 59. 7. **Loth,** D. m. W., 1912, Nr. 35. 8. **Ludwig,** Schweizer Korr. Bl., 1912, Nr. 25. 9. **Lutz,** Schweizer Korr. Bl., 1914, Nr. 11. 10. **Nasse,** Arch. f. klin. Chir. 34. 11. **Neelsen,** B. k. W., 1882, Nr. 3. 12. **Rautmann,** Beitr. z. path. Anat., 54, 332. 13. **Schridde,** M. m. W., 1910, Nr. 8.

Zur Histologie der sog. Streifenhügelerkrankungen.

I. Mitteilung.

Von **Ernst Magnus-Alsleben** und **Eugen Rapp.**

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg. Vorstand: Prof. Dr. E. Magnus-Alsleben.)

Wenn ein Polikliniker zur Festschrift eines pathologischen Anatomen beisteuern will, so kann ihm nur die besondere Gunst des Zufalls ein geeignetes Untersuchungsobjekt in die Hand spielen. Einem solchen verdanken wir es, wenn wir im folgenden über Befunde an einem Material berichten können, welches bisher noch nicht viel untersucht ist, aber eben gerade jetzt das Interesse der Pathologen und Kliniker auf das Angelegentlichste fesselt, nämlich über Untersuchungen aus dem Kapitel der Streifenhügelerkrankungen. Als Folgen von epidemischer Enzephalitis werden jetzt bekanntlich allerlei Zustände beobachtet, welche mit der Gruppe der Wilsonschen Krankheit, der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose, mit der Huntingtonschen Chorea sowie mit der Paralysis agitans und ähnlichen engste Verwandtschaft haben. Deshalb sind anatomische Untersuchungen hierüber mit den sich daraus ergebenden physiologischen Feststellungen augenblicklich in lebhaftem Flusse.

Noch vor kaum 20 Jahren klagte Edinger[1]) über unsere noch so geringe Beobachtungsfähigkeit gerade unter Hinweis auf das Corpus striatum, dessen enorme Bedeutung daraus hervorgeht, daß es von den Fischen aufwärts regelmäßig vorhanden ist und bei den Vögeln sogar die Hauptmasse des Großhirns ausmacht. Edinger betonte, es „hat niemals jemand ein Symptom entdeckt, das von ihm ausgeht". Seitdem ist hier gewaltige Arbeit geleistet worden. Der Streifenhügel ist gemeinsam mit dem Thalamus als wichtiges Zentrum innerhalb einer motorischen Bahn erkannt, welche neben den Pyramidenbahnen alle unsere Bewegungen beeinflußt. Innerhalb des Streifenhügels wieder wird das Putamen als ein dem Globus pallidus übergeordnetes und ihn hemmendes Organ betrachtet. Manche, besonders O. Förster,[2])

---

[1]) Bau der nervösen Zentralorgane. Leipzig 1904, S. 357.
[2]) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921, Bd. 73, S. 1.

nehmen im Streifenhügel eine bis ins kleinste gehende somatotopische Gliederung an, so daß sogar schon Bedenken laut werden könnten, ob die augenblickliche Forschungsrichtung nicht vielleicht dazu neigt, im Streifenhügel allzuviel Zentren, Funktionen usw. zu lokalisieren.

Aber die Affektionen aus der Gruppe des Wilson, Huntington usw. sind nicht häufig und die postenzephalitischen Störungen, welche sämtlich von den großen Epidemien der letzten Jahre stammen, sind von eminent chronischem Verlaufe, so daß nur ein interkurrentes Leiden uns das Material zur Untersuchung verschafft. Dazu kommt die ganz außerordentliche Mühseligkeit einer restlosen Durcharbeitung. Aus diesen Gründen sind nicht nur unsere Kenntnisse über viele histologische Einzelheiten noch recht unbefriedigend, sondern es bestehen sogar noch Unsicherheiten über ganz grundlegende Fragen.

Wie es öfter geschieht, so schien es auch hier nach den ersten sorgfältigen Untersuchungen berechtigt, klinische Gruppen mit einheitlichem, anatomischem Substrate herauszuheben und von ähnlichen zu sondern. So stellte Kinnier Wilson[3]) „die progressive lenticuläre Degeneration“ als Systemerkrankung auf, charakterisiert durch eine bilaterale symmetrische Degeneration des Putamen und in geringerem Maße des Globus pallidus. Die Gruppe der Pseudosklerose wollte er streng getrennt wissen. Andere Autoren neigten anfangs ebenfalls zu dieser Annahme besonders in der Hinsicht, daß die Wilsonsche Krankheit eine rein degenerative Systemerkrankung darstellt ohne Mitwirkung progressiver oder ähnlicher Prozesse, welch letztere der Pseudosklerose zukommen sollten. Dagegen beschrieb Spielmeyer[4]) kürzlich mehrere Fälle, welche Übergänge respektive Kombinationen beider Gruppen von Veränderungen aufwiesen, so daß die Berechtigung einer allzu strengen prinzipiellen Scheidung zweifelhaft erscheinen könnte. Neuestens möchten Hallervorden und Spatz[5]) sogar bezweifeln, daß der in Rede stehende pathologische Prozeß ausschließlich im Streifenhügel lokalisiert sei. Neben diesem sollen vor allem der substantia nigra, ferner dem Luysschen Körper, dem Nucleus dentatus und den Kernen der Oblongata eine wichtige Rolle gerade bei den postenzephalitischen Starrezuständen zukommen. Was die akute Enzephalitis betrifft, so konnte Klarfeld[6]) bei vier klinisch völlig gleichen Fällen keinerlei Übereinstimmung im anatomischen Befunde, und zwar sowohl in bezug auf Lokalisation als auch auf die Art der Prozesse konstatieren. In den Untersuchungen von C. und O. Vogt[7]), so unentbehrlich ihre Arbeiten mit den wertvollen Tafeln für jede Forschung auf diesem Gebiete auch sind, wird man manchen Einzelheiten doch zurückhaltend gegenüberstehen. Vor allem dürften Zweifel am Platze sein, wenn sie mehrere differente pathologisch-anatomische Prozesse an verschiedenen Gewebsteilen zusammenfassen zu einem einheitlichen Begriffe, wie z. B. ihr „Etat de désintégration“. Doch sollten uns alle diese vorläufigen Unsicherheiten nicht wundern und vor allem nicht entmutigen. Man bedenke doch nur, daß z. B. beim Herzen und bei der Niere, wo die Schwierigkeiten einer erschöpfenden Durch-

---

[3]) Lewandowsky, Handbuch der Neurologie. Bd. 5, S. 951.
[4]) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1920, Bd. 57, S. 312.
[5]) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1922, Bd. 79, S. 254.
[6]) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1922, Bd. 77, S. 80.
[7]) Journal f. Psych. u. Neurol. 1920, Bd. 25, Ergänzungsheft 3.

arbeitung doch erheblich geringer sind als beim Gehirn, die Frage nach dem Zusammenhange zwischen Funktionsstörungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen noch soviel ungelöste Probleme enthält.

Wir beschäftigen uns im Laboratorium der Würzburger medizinischen Poliklinik mit der Histologie von Streifenhügelerkrankungen. Wir haben zur Zeit einen Fall von Huntington, eine atypische chronisch-rezidivierende Chorea, eine Paralysis agitans und zwei Fälle von Postenzephalitis in Arbeit; die Untersuchungen sind noch lange nicht abgeschlossen. Im folgenden sei als einer vorläufigen ersten Mitteilung über unsere bisherigen Resultate bei dem Falle von chronischer progressiver Chorea (Huntington), berichtet. Herrn Dr. Spatz in München, der so freundlich war, uns in vielen Einzelheiten der Technik, sowie vor allem in der Deutung der mikroskopischen Bilder zu beraten, danken wir für seine uns so wertvolle Hilfe auch an dieser Stelle auf das allerverbindlichste.

Chorea chronica progressiva (Huntington).

Krankengesichte.

Herrmann S., geb. am 15. Januar 1863, Buchbinder. Er war vom 30. Oktober 1918 bis zu seinem Tode am 23. Mai 1921 mit einer kurzen Unterbrechung im städtischen Ehehaltenhaus Würzburg. Der Patient, dessen Intelligenz bereits bei seinem Eintritte deutlich herabgemindert war, wußte nichts von ähnlichen Erkrankungen in seiner Familie anzugeben. Er war früher stets gesund, keine Infektion, kein Tabak- oder Alkoholabusus. Im Jahre 1914, d. h. in seinem 50. Lebensjahre, erkrankte er spontan an „Muskelzuckungen und unfreiwilligen Bewegungen", welche sich allmählich steigerten und ihn zuletzt an der Ausübung seines Berufes als Buchbinder hinderten und schließlich seine Versorgung notwendig machten. Der außerordentlich abgemagerte Patient (45 kg bei 175 cm Größe) zeigte im Wachsein andauernd typische choreatische, ziemlich langsame Bewegungen in beiden Armen, Hin- und Herwiegen des Oberkörpers, Grimassieren im Gesicht und etwas ruckartiges Wackeln des Kopfes, meistens mit Anziehen des Kinnes, „als ob der Kragen drückte", häufig schnalzende Bewegungen mit der Zunge. Im Schlaf fast vollständige Ruhe. Essen, Ankleiden usw. konnte er leidlich gut, sofern er ungestört war. Sowie er sich beobachtet wußte oder in Erregung geriet, trat eine wesentliche Verstärkung aller Bewegungen auf. Für eine kurze Zeit konnte er die Bewegungen willkürlich unterdrücken. Wenn einmal spontan eine kurze Pause in den Zuckungen auftrat, war Bewegungsarmut und Hypotonie deutlich. Gang breitspurig tänzelnd; Sprache lallend, explosiv, aber ganz gut verständlich. Pupillen o. B.; Patellarreflexe sehr lebhaft, keine pathologischen Reflexe. Glieder in Ruhe deutlich hypotonisch. Hirnnerven, Sinnesorgane, Sensibilität, Sphinkteren o. B., ebenso innere Organe und Urin. Demenz mäßigen Grades; einfache Fragen werden meist richtig beantwortet. Stimmungslage depprimiert; auf Befragen Klagen über innere Unruhe, aber niemals über Ermüdungsgefühl. Patient beteiligte sich niemals spontan an der Unterhaltung mit seinen Zimmergenossen; psychisch sehr leicht erregt, sofort zu aggressiven Tätlichkeiten übergehend. Bei einer solchen Gelegenheit stürzte er am 17. Februar 1921 und brach den Oberschenkel; Gipsverband des ganzen Beines, einschließlich des Bauches. Choreatische Bewegungen in den übrigen Gliedern von da an besonders stark, rasch Decubitus. Exitus am 23. Mai 1921.

Das Gehirn zeigte äußerlich keine gröberen Veränderungen; es wurde zunächst in toto in Formol gehärtet. Nach der Härtung angelegte Frontalschnitte ließen schon makroskopisch das ganze striäre System deutlich atrophisch erscheinen; sonst keine Besonderheiten, Gefäße nicht besonders sklerotisch. Von der noch nicht abgeschlossenen mikroskopischen Untersuchung sollen im folgenden unsere Befunde an den Stammganglinien und dem Nucl. dentatus berichtet werden. Es wurden Zellfärbungen vorgenommen (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Thionin, Kresylviolett), Markscheidenfärbung nach Spielmeyer, Gliafaserfärbung nach Holzer. Die Färbungen waren teilweise erschwert durch etwas zu langes Verweilen des Gehirns in Formalin. Die Untersuchung wurde vorzugsweise unter histologischen Gesichtspunkten durchgeführt, so daß die Frage

der Lokalisation und der Ausdehnung der Prozesse nicht mit der Sicherheit beantwortet werden kann, wie es bei der von C. und O. Vogt geübten Serienmethode möglich ist.

Die Übersichtsbilder ließen den sonst vorhandenen deutlichen Unterschied im Farbenton zwischen Putamen und Globus pallidus vermissen. Die Thionin- und Kresylviolettpräparate zeigten im Putamen eine offenkundige Verminderung der kleinen Ganglienzellen, ebenso schienen die großen Ganglienzellen im Pallidus an Menge herabgesetzt. Fast überall bestand eine ziemlich starke Gliawucherung. Man sah sehr große Gliazellen mit blassem Kern und mit Pigmentablagerung im Protoplasma; ferner schmale, längliche, dunkle Zellen mit Ausläufern (sog. Spinnenzellen). Am ausgedehntesten schien uns dieser Wucherungsprozeß im hintersten Teile des Pallidus und Putamen. Das Gliafaserbild nach Holzer zeigte eine ziemlich starke Vermehrung der Gliafasern, hauptsächlich in der Nähe der Gefäße. In der Nachbarschaft der inneren Kapsel, sowohl im oralen als im distalen Teil, sah man dicht gedrängt rundliche Haufen von Gliazellen. Die Gefäße schienen relativ vermehrt, die Gefäßwände waren zum Teil deutlich verdickt; nirgends Blutaustritte, nirgends Infiltrationen.

Die Markscheidenbilder bestätigten ebenfalls in prägnantester Weise die schon makroskopisch festgestellte Atrophie der Streifenhügel. Ob dieser Schwund den Schweifkern, das Putamen und den Pallidus gleichmäßig befallen hat, oder ob einzelne Teile bevorzugt waren, können wir auf Grund der bisherigen Feststellung noch nicht ganz sicher sagen, doch schien uns eine deutliche Bevorzugung des Putamens, wie sie beim Huntington bisher gern angenommen wurde, nicht überzeugend. Ausfälle von Markscheiden konnten wir nicht feststellen. In der Nachbarschaft der inneren Kapsel waren besonders vorn im Schweifkern und hinten im Pallidus die Markscheidenbündel deutlich zusammengerückt. Diese aneinander gedrängten Markscheidenbündel entsprachen offenbar den im Zellbild konstatierten Haufen von Gliazellen in der Nachbarschaft der inneren Kapsel. Es wird sich wohl um diejenigen Prozesse handeln, welche C. und O. Vogt als „Etat fibreux" bezeichnen. Im Thalamus, nucleus ruber, corpus Luysi, der substantia nigra und im Nucleus dentatus konnten wir vorläufig weder im Zellbild noch im Markscheidenpräparat pathologische Prozesse nachweisen.

Unsere bisherigen Befunde bei einem Falle von Huntingtonscher Chorea schließen sich also denen von Lewy[8]), Bielschowsky[9]) und Terplom[10]) weitgehend an. Schweifkern, Pallidus und Putamen waren stark atrophisch, freilich ohne deutliche Bevorzugung des letzteren. Den wesentlichsten mikroskopischen Befund stellt der Schwund der kleinen Ganglienzellen dar; außerdem waren im Pallidus die großen Ganglienzellen vermindert. Die markhaltigen Nervenfaserbündel waren stellenweise dicht aneinandergerückt. (Etat fibreux.) An der Glia fanden sich ausgedehnte Wucherungen. Gefäßveränderungen, außer geringfügigen Wandverdickungen fehlten; Prozesse, die mit Sicherheit als entzündlich betrachtet werden dürfen, waren nicht nachweisbar.

---

8) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1921, Bd. 73, S. 170.
9) Journal f. Psych. u. Neurol. 1920, Bd. 27, S. 233.
10) Naturforscherversammlung Leipzig, 1922.

Ein Fall ausgedehnter Blutung der Rückenmarkshäute und des Gehirns nach Lumbalpunktion.

Von L. Aschoff.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Wenn ich die neuesten Erfahrungen über traumatisch entstandene Blutungen der Rückenmarkshäute, nämlich diejenigen aus dem Weltkriege, zu Rate ziehe, so finde ich als übereinstimmendes Urteil der Autoren die Feststellung, daß die durch Schußverletzung oder sonstwie zustandegekommenen Blutungen im Wirbelkanal und innerhalb des Subarachnoidalraumes ziemlich schnell zum Stillstand kommen, jedenfalls selten größeren Umfang annehmen (Ricker, Benda). Meine eigenen Beobachtungen führten zu dem gleichen Ergebnis. Nur gelegentlich fanden sich bei Verwundeten, die längere Zeit am Leben geblieben waren und bei denen sich stärkere Blutungen hätten entwickeln können, rostbraune Färbungen der Rückenmarkshäute über längere Strecken, etwa über die ganze Cauda equina und das Sakrolumbalmark oder noch über die unteren Abschnitte des Dorsalmarks verbreitet, wenn die Verletzung im unteren Gebiete der Wirbelsäule gesessen hatte. Noch höher heraufsteigende Blutungen habe ich bei solchen Wirbelsäulenschüssen nicht gesehen. Um so auffallender war der Befund bei einem Knaben, der 1½ Wochen nach einer Lumbalpunktion plötzlich verstarb. Krankengeschichte und die uns interessierenden Teile des Sektionsbefundes lauten folgendermaßen:

Es handelt sich um einen 8¾ Jahre alten Knaben, welcher in die Behandlung des Herrn Kollegen Dr. W. Rosset kam, dem ich auch die Überlassung der Krankengeschichte verdanke:

„Am 15. Januar 1922 traten die ersten plötzlichen Krämpfe ein, der Knabe war ganz bewußtlos, als ich ihn 30 Minuten nach Beginn des Anfalles traf; Pupillen ad maximum erweitert, reaktionslos. Die Atmung mühsam, sehr tief, keuchend, der Puls bald beschleunigt, bald verlangsamt, wie ich es bei Meningitis öfters schon beobachtet hatte; Kniesehnenreflexe sehr lebhaft, Babinski positiv; auf Chloralklystier Ruhe und Schlaf. Gegen Abend wachte der Junge auf und klagte über heftige Kopfschmerzen; Nackenstarre. Das Sensorium wurde freier. Am andern Tage weitere Besserung des obigen Befundes. Subjektiv: Klagen über Kopfschmerz. Am 17. Januar Konsultation mit Dr. Romminger. Lumbalpunktion, bei der ich nicht selbst anwesend sein konnte, brachte Besserung der subjektiven Beschwerden; auch im objektiven Befund trat die folgenden Tage wesentliche Besserung ein, anfängliches Fieber ging langsam zurück. Nur vereinzelte leichte Zuckungen. Am 28. Januar plötzlicher Exitus, nachdem der Junge einige Stunden vorher sehr munter war und gesungen haben soll. Von Hämophilie war nichts bekannt.

Herr Kollege Romminger war so freundlich, über den Befund bei der Punktion wie folgt zu berichten:

„Am 17. Januar 1922 wurde ich als Konsiliarius zu dem etwa 11jährigen Jungen des Hauptlehrers G. gerufen. Der Knabe lag in Opisthotonusstellung bewußtlos im Bett, stöhnte laut auf und warf sich lebhaft hin und her. Die Sehnenreflexe waren durchweg gesteigert, die Pupillen reagierten auf Lichteinfall prompt. Nichts von Lähmungserscheinungen. Es bestand ein ziemlich erheblicher Grad von Nackenstarre. Der Leib war leicht kahnförmig eingezogen. Leber und Milz nicht fühlbar. Über der Lunge kein besonderer Befund. Da das ganze Bild klinisch auf eine Meningitis hinwies, führte ich unter Assistenz der mitgebrachten Schwester und des Vaters die Lumbalpunktion aus. Der Einstich gelang ohne besonderen Widerstand und es tropfte sofort wasserheller Liquor cerebrospinalis

ab. Beim Herausziehen der Nadel kamen einige Tropfen Blut, die eine genaue Untersuchung der entnommenen Rückenmarksflüssigkeit verhinderten. Eine Nachblutung trat nicht auf. Ein zweites Mal habe ich das Kind nicht mehr gesehen. Nach dem Bericht der Eltern soll schon am Tage nach der Punktion sich das Befinden auffallend schnell gebessert haben. Der Junge soll dann ganz klar geworden sein, sich aufgesetzt haben, gespielt und gesungen haben und auch sonst in jeder Beziehung einen ganz normalen Eindruck gemacht haben. Nach etwa 3 Wochen soll ein ganz ähnlicher Zustand wieder eingetreten sein und von da ab traten ähnliche Erscheinungen wie beim erstenmal ein. Unter Krämpfen und Bewußtlosigkeit erfolgte der Tod. 28. Januar 1922. Tagsüber sehr schläfrig, will Ruhe haben, Appetit schlecht. Abends 7½ Uhr wirft sich das Kind plötzlich zurück, bekommt einen Krampfanfall wie das erstemal, erbricht stark, ist sofort wieder bewußtlos. Um 8½ Uhr Exitus.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll. S. Nr. 45. Behandelnder Arzt Dr. W. Rosset. Name Wilhelm G. aus Freiburg, 8¾ Jahre alt. Gestorben 28. Januar 1922, 8½ Uhr abends. Seziert 31. Januar 1922, 12 Uhr vormittags. Obduzent Aschoff.

Klinische Diagnose: Meningitis (nach Mumps) oder Tuberkulose?

Leiche eines Knaben von etwa sechs bis sieben Jahren. Blasse Hautfarbe, deutliche Totenstarre. Das Schädeldach zeigt nichts besonderes. Leichte Impressiones digitatae. Die Dura mater ist gespannt, die Pia schimmert deutlich durch. Die Innenfläche der Dura ist ganz trocken. Im Längsblutleiter kein Inhalt. Beim Emporheben des Gehirns zeigt sich an der Unterfläche desselben, hinter dem Chiasma beginnend, eine blutige Infiltration der Pia, welche sich um die Medulla herum bis in den Wirbelkanal hinein auf die weichen Rückenmarkshäute erstreckt, andererseits auch die Wurzeln der Gehirnnerven bis in die betreffenden Öffnungen der Schädelkapsel hinein umscheidet. Die Hypophyse ist klein und sitzt auffallend fest in ihrer Kapsel (eingelegt). An den Schädelgruben ist ebensowenig wie am Schädeldach ein Sprung zu sehen. Beim Umdrehen der Leiche sieht man in der Lumbalgegend zwei dicht nebeneinander gelegene dunkelrote Punkte, wohl Stichöffnungen entsprechend. Beim Betasten des Gehirns sind weder Verdichtungen, noch Verhärtungen zu fühlen. Ebensowenig sieht man etwas von Knötchenbildungen an den Gehirnhäuten, auch nichts von Eiter. (Gehirn in toto eingelegt.) Beim Abpräparieren der Weichteile im Nacken wird nichts von Blutungen oder Verletzungen gefunden. Auch an der Gelenkverbindung zwischen Atlas und Hinterhaupt und zwischen Atlas und Zahnfortsatz nichts von Blutungen, nichts von Verletzungen zu finden.

Patholog.-anatomische Diagnose: Blutung über dem verlängerten Mark, der Brücke und dem ganzen Rückenmark. Alter Primärkomplex im rechten Mittellappen und im zugehörigen Lymphknoten. Blutstauung in Lunge, Leber und Nieren. Beginnendes Lungenödem. Geringe Entwicklung des Nebennierenmarks. Mäßiger Status lymphaticus des Rachenrings. Starke Entwicklung der Lymphknötchen in der Milz. Flüssiges Blut im Herzen und in den großen Gefäßen.

Gehirn und Rückenmark, welche in Fig. 1 u. 2 abgebildet sind, wurden nach vollzogener Härtung weiter zerlegt. Dabei zeigte sich eine deutliche Erweiterung der Gehirnventrikel. In den beiden Hinterhörnern der Seitenventrikel, sowie im III. Ventrikel fand sich durch die Fixierung fest gewordenes, vielleicht auch schon vorher geronnen gewesenes Blut. Die Blutmengen in den Seitenventrikeln waren jedoch so geringfügig, daß daraus die Erweiterung der ganzen Seitenventrikel und des III. Ventrikels nicht erklärt werden konnte. Querschnitte durch die Brücke und das verlängerte Mark zeigen, daß auch der Aquaeductus Sylvii, sowie der IV. Ventrikel prall mit Blut gefüllt waren.

Fig. 1.

(S. Abb. 2.) Die allgemeine Erweiterung der Seitenventrikel des III. Ventrikels, die außer mit Blut auch mit Flüssigkeit gefüllt waren, muß wohl auf eine Stauung der aus dem Plexus stammenden Flüssigkeitsmengen in den Ventrikeln erklärt werden. Die Querschnitte durch die Brücke und das verlängerte Mark zeigten ferner, daß zwischen den Blutmassen des IV. Ventrikels und den Blutmassen in den die Brücke umgebenden Häuten keine direkten Beziehungen, etwa unter Zertrümmerung der Gehirnsubstanz bestanden, vielmehr waren die Querschnittsbilder überall tadellos erhalten. Nur durch das Foramen Magendi hindurch bestand eine Verbindung zwischen den Blutmassen innerhalb der Ventrikel und in den Hirnhäuten. Auch auf den Querschnitten durch das Rückenmark wurden nirgends irgendwelche Verletzungen oder Erkrankungen desselben beobachtet. Auffallend war, daß die Blutmassen an der Vorderfläche des Rückenmarks eine dickere Scheide bildeten als an der hinteren Fläche. Die Nervenfasern der Cauda equina waren durch die Blutmassen so fest verklebt, daß sie schon im frischen Präparat nur mit Mühe und nicht ohne Gefahr von Zerreißungen getrennt werden konnten.

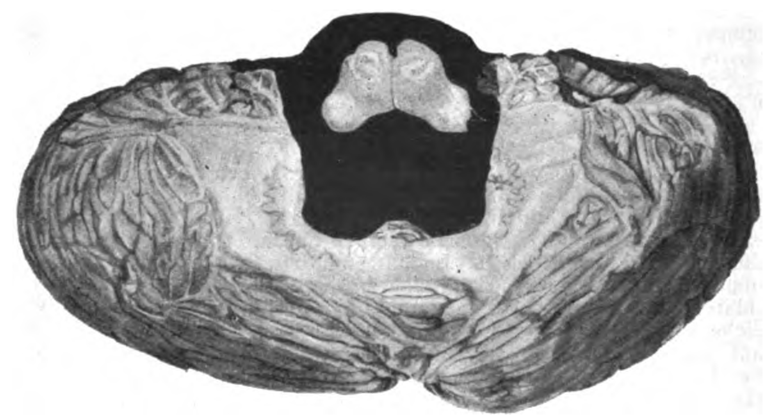


Fig. 2.

Als einzige noch besonders bemerkenswerte Veränderung muß eine leichte, gallig-gelbliche Färbung der Innenwand des linken Hinterhorns genannt werden. Sie befand sich dort, wo der kleine Blutklumpen im linken Hinterhorn der Wand anscheinend angelegen hatte.

Wie und wann ist diese Blutung entstanden? Nach dem bloßen Augenschein handelte es sich um eine ganz frische Blutung. Ihre postmortale Entstehung war mit Sicherheit auszuschließen. Am nächsten lag eine frische traumatische Spätapoplexie oder eine frische Blutung aus einem traumatisch entstandenen Aneurysma. Der Unfall vor 1½ Wochen (der Knabe sollte bei den Krämpfen hingefallen sein) konnte die Veränderungen im Gehirn oder an den Gefäßen hervorgerufen haben. Bei der starken Umhüllung der Brücke mit Blut mußte man den primären Herd hier erwarten. Ich habe solche Fälle von Spätapoplexie im Gebiete der Brücke und des verlängerten Marks nach Traumen im Kriege gesehen und war daher in gewissem Sinne vorbereitet; aber die makro- und mikroskopische Untersuchung dieser Gehirn- und Rückenmarkspartien ergab gar keine Anhaltspunkte für eine dieser Vermutungen. Die nervöse Substanz war hier nirgends zertrümmert, nirgends durchblutet. An den Gefäßen — es kam hier vor allem die Arteria basilaris mit ihren Zweigen in Betracht — zeigten sich keine krankhaften Veränderungen. Endlich blieb das Gehirn selbst. Die gelblich-bräunlichen Flecken an der Wand des linken Hinterhorns gaben zu denken. Sie deuteten auf eine ältere Schädigung und Erweichung der Gehirnsubstanz hin. Aber es fand sich keine stärkere frische Durchblutung der Gehirnmasse. Auch sollte man eine

pralle Füllung der Seitenkammern, besonders der linken, und eine abnehmende Füllung der dritten und vierten Kammer erwarten, wenn die Blutung im linken Hinterhorn ihren Ursprung genommen und so schnell zum Tode geführt hätte. So schied Gehirn- und Rückenmarkssubstanz — auch die übrigen Abschnitte des Rückenmarks erwiesen sich auf Querschnitten unverändert — als Quelle der Blutung aus, desgleichen das grobe Gefäßsystem des Gehirns. Es blieben nur die Gehirn- und Rückenmarkshäute im engeren Sinne übrig. Wie kann aber eine solch ausgedehnte Blutung in oder aus ihnen zustandekommen? Ohne Verletzung ist das kaum denkbar. Als einzige Verletzung kam nur die Punktion in Betracht. Sie lag jedoch 1½ Wochen zurück. Konnte die Blutung so alt sein? Für das bloße Auge erschien sie ganz frisch. Erst die mikroskopische Untersuchung in v e r s c h i e d e n e n Höhen des Rückenmarks ließ erkennen, daß überall bereits Reparationen im Gange waren. Man fand blutkörperchenhaltige Zellen, wuchernde Fibroblasten, pigmentführende Zellen. Kurz alles deutete darauf hin, daß eine mindestens acht Tage alte Blutung im Verlauf des ganzen Rückenmarks bestand. Dann mußte man sie mit der Punktion in Beziehung bringen. Warum aber hatte es so stark geblutet, warum war das Blut so langsam geronnen, wie kam das Blut in die Ventrikel des Gehirns? Die ursprüngliche klinische Untersuchung lautete auf Meningitis. Der erhöhte Druck bei der Lumbalpunktion schien dafür zu sprechen; aber der klinische Verlauf und der anatomische Befund sprachen gegen Meningitis. Das Hinfallen des Knaben beim Betreten des Zimmers kann also nicht auf meningitische Lähmungen zurückgeführt werden. Vielmehr liegt die Annahme nahe, daß ein epileptiformer Anfall eingetreten war. Die für solche Anfälle so charakteristische venöse Stauung hatte wohl nachwirkend die lange Blutung bedingt. Eine gröbere Zerreißung der Cauda equina in Höhe der noch leicht nachweisbaren Stichöffnung der Dura war nicht festzustellen. Stichverletzungen der Gefäße selbst ließen sich bei den stattgehabten Verklebungen inmitten des Blutmantels nicht nachweisen. Es muß also die venöse Stauung als der wirksame Faktor angesehen werden. Vielleicht handelte es sich auch um eine Hämophilie, wodurch sich die langsame Gerinnung der ganzen ergossenen Blutmenge erklären würde. Aber weder den Eltern noch dem behandelnden Arzte war etwas von Hämophilie bekannt. Schließlich bleibt noch die Blutung in die Ventrikel zu erklären übrig. Vergleicht man das Bild der Blutung mit der Röntgenaufnahme nach Luftinjektion des Subarachnoidalraumes, so tritt die Ähnlichkeit schlagend hervor. Man muß auch hier annehmen, daß das bis zur Zysterne des verlängerten Marks und des Kleinhirns emporgestiegene Blut sich durch das Foramen Magendi einen Weg zum vierten Ventrikel, von dort durch den Aquädukt zum dritten Ventrikel und schließlich in die Seitenventrikel bohrte. Dabei ist die Gehirnsubstanz nirgends verletzt worden. Höchstens könnte man von einer oberflächlichen Erweichung an der Innenwand des Hinterhorns sprechen. Ob hier die Krämpfe, ob der Fall auf den Boden, ob die Blutung allein daran Schuld ist, läßt sich schwer entscheiden.

Warum trat bei einer so ausgedehnten, bis ins Gehirn reichenden Blutung der Tod so plötzlich auf? Schon aus der Plötzlichkeit läßt sich schließen, daß die Blutung, die doch längere Zeit, wahrscheinlich Stunden zu ihrer vollen Entwicklung gebraucht hat, an sich nicht schuld ist. Die Blutung ist so allmählich eingetreten, daß sich Rückenmark und

Gehirn an den Druck gewöhnen konnten. Aber eine plötzliche ungünstige Bewegung kann die Kompression herbeigeführt haben, wenn nicht etwa ein epileptiformer Anfall dazugetreten ist.

So ist noch allerlei in der Deutung des Falles dunkel geblieben. Er ist aber trotzdem bemerkenswert, weil es sich mit Sicherheit um eine länger bestehende sehr ausgedehnte Blutung in die Rückenmarkshäute handelt, die schließlich, wie bei der experimentellen Luftauffüllung der Subarachnoidalräume zu einer aufsteigenden Blutanfüllung der Ventrikel geführt hat. Damit ist die Durchgängigkeit des Foramen Magendi, über die im Anschluß an die Bingelsche Enzephalographie auf der Tagung der mitteldeutschen Pathologen lebhaft diskutiert wurde, nicht nur für Luft, sondern auch für Flüssigkeit beim Menschen erwiesen. [1])

Ueber die blutgefäßschädigende Wirkung des Grippeerregers.

Von **Eugen Fraenkel**.

(Aus dem Pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Es darf als eine feststehende Tatsache angesehen werden, daß die überwiegende Mehrzahl aller Todesfälle bei Grippe durch Erkrankungen der Respirationsorgane herbeigeführt wird, sei es, daß die Zahl der die Lungen durchsetzenden Herde eine so große ist, daß ein Fortbestand des Lebens dadurch unmöglich wird, oder daß die zu eitriger und brandiger Einschmelzung neigenden Krankheitsprodukte durch Infektion der Pleura zu massigen, rein eitrigen oder hämorrhagisch-eitrigen Empyemen Anlaß geben, oder daß schwere verschorfende Entzündungen an der Schleimhaut der gröberen Luftwege und die sie begleitenden Bakteriämien unter septischen Erscheinungen den Tod nach sich ziehen. Demgegenüber treten Erkrankungen anderer Organe durchaus in den Hintergrund. Dahin rechne ich Affektionen des Zentralnervensystems, wie sie als eitrige Entzündung der weichen Häute oder als Blutungen im Sinne der purpura cerebri, oder als echte Grippe-Enzephalitis bekannt sind. Ich sehe von komplizierenden Organveränderungen, wie sie durch ältere Erkrankungen des Myokard und des Klappenapparates oder durch frischere und ältere Schädigungen der Nieren gegeben sein können, ab, und erwähne als immerhin seltenes, für den Eintritt des Todes verantwortlich zu machendes Ereignis schwere Alterationen der Nebennieren, wie sie namentlich von Schmorl beobachtet worden sind, der zweimal eine vollständige hämorrhagische Infarzierung beider Nebennieren beobachtet und den dadurch herbeigeführten plötzlichen Ausfall beider Organe für den Eintritt des Todes in diesen Fällen mit Recht verantwortlich gemacht hat. Nun kann eine solche Ausschaltung der Nebennieren bei Grippe auch auf andere Weise zustandekommen, wie mich ein kürzlich zur Sektion gelangter Fall belehrt hat.

Er betrifft eine 33jährige, am 29. November 1922 in tiefstem Koma im Eppendorfer Krankenhause aufgenommene Frau, die nach Angabe des

---

[1]) Siehe auch den neuesten Bericht von Schultze-Braunschweig auf dem Pathologentag in Göttingen 16.—18. April d. J.

Mannes nie ernstlich krank gewesen ist und vor 14 Tagen an Grippe erkrankte. Nach fünf Tagen sei Besserung eingetreten, 12 Tage nach dem Beginn der Erkrankung erfolgte, vier Wochen vor dem rechtzeitigen Ende der Schwangerschaft, die Geburt eines Kindes. Danach stellte sich wieder Fieber ein, die Patientin war stets leicht benommen, zeitweise sehr unruhig, seit letzter Nacht besinnungslos. Objektiv wurde bei der Patientin starke Rötung und Schwellung des Rachens, sowie mittelgroßblasiges Rasseln über beiden Lungen festgestellt. Am Morgen des 1. Dezember trat der Tod ein. — Aus dem Sektionsbefund (S. 1821/1922) hebe ich nur das für die Beurteilung des Falles Wichtige hervor:

„Am Herzen nichts Bemerkenswertes. Die Pleura der rechten Lunge mit feinen, leicht abziehbaren fibrinösen Massen belegt. Nahe der Spitze schimmern gelbliche, linsengroße, leicht vorgebuckelte Herde durch, in deren Umgebung das Gewebe in hühnereigroßer Ausdehnung derb infiltriert ist. Gleiche Herde finden sich im ganzen Oberlappen in größerer Zahl. Auf dem Durchschnitt stellen sie sich als kirschgroße, glattwandige, mit rahmigem Inhalt erfüllte Hohlräume dar, die mit den, gleichen Inhalt führenden, Bronchien kommunizieren. Das umgebende Parenchym ist derb, luftleer, dunkel- bis schwarzrot, körnig, über die Schnittfläche prominierend. Im Unterlappen sind die Herde nur spärlich. Bronchialschleimhaut stark gerötet, ebenso die des Kehlkopfes und der Luftröhre. . . Linke Nebenniere 20 g, rechte 24 g schwer. Namentlich die Marksubstanz erscheint ungewöhnlich breit und zeigt ein schmutzig-bräunliches, fast schokoladefarbenes Kolorit; ähnlich gefärbt ist die Rinde. Nebennierenkapsel verdickt. . . Die übrige Sektion bietet nichts Auffallendes.“

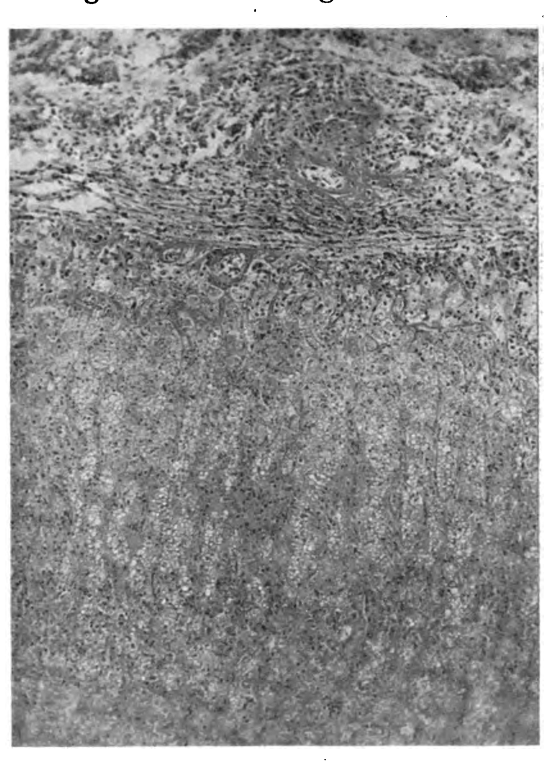


Fig. 1. Übersichtsbild; in der entzündlich verdickten Kapsel ein total nekrotisches Arterienästchen mit desquamiertem Endothel. Der größte Teil des Nebennierenparenchyms nekrotisch. Die bindegewebigen Septen stark gequollen, kernlos.

Während der Befund an der rechten Lunge ein für die akute Grippe ganz charakteristisches Bild zeigte, gekennzeichnet durch hämorrhagisch-bronchopneumonische Herde, in deren Umgebung als akut entstanden aufzufassende, rahmigen Eiter führende Bronchiektasen, wiesen die Nebennieren Veränderungen auf, die der Deutung Schwierigkeiten bereiteten. Das Mikroskop bringt die erwünschte Aufklärung.

Die histologische Untersuchung ergibt zunächst, daß die Kapsel der Nebennieren hämorrhagisch-entzündlich infiltriert ist. Es handelt sich durchweg um ziemlich große spindelige Zellen, die stellenweise außerordentlich dicht liegen und einen kurzen, chromatinreichen, meist die Mitte des Zelleibes einnehmenden Kern besitzen. Ihnen gegenüber treten rundliche, lymphoidzellen-

ähnliche Elemente durchaus in den Hintergrund. Das bindegewebige Stroma der Kapsel ist hier und da deutlich ödematös, auch in der umgebenden Fettkapsel finden sich kleinzellige Infiltrationsherde. Die in der Kapsel verlaufenden Gefäße sind durch pralle Füllung mit Blut stark erweitert. Als wesentlicher Befund imponiert eine schwere Erkrankung größerer und kleinerer, in der Kapsel verlaufender Arterienästchen. Man sieht einmal ausgesprochen nekrotisierende Prozesse, die namentlich dann deutlich hervortreten, wenn sie nicht den ganzen Umfang des Gefäßes betreffen. Es ist ganz besonders die Muscularis, die der Nekrose verfallen ist. Diese Veränderung greift auch auf das adventitielle, ja sogar periadventitielle Gewebe über. Das Endothel erscheint, wenn erhalten, deutlich geschwollen. An einem dieser Arterienäste weist ein vas vasorum die gleichen Veränderungen auf. An auf Elastin gefärbten Schnitten überzeugt man sich, daß, bei völliger Nekrose der Muscularis, die elastischen Elemente, vor allem die elastica interna, entweder noch völlig, oder wenigstens in Bruchstücken erhalten ist. An einem schon mit bloßem Auge erkennbaren Arterienästchen sind, neben schwerer Schädigung der elastischen, sich (mit Orceïn) verwaschen schmutzig-braun färbenden Elemente, produktive Veränderungen der Intima erkennbar, die, unter zirkulärer Verdickung dieser Membran, zu erheblicher Verengerung des Lumens geführt haben.

Fig. 2. Stärkere Vergrößerung des vorigen. Man sieht die in ihren sämtlichen Wandschichten nekrotische Arterie, deren sich nach rechts erstreckende adventitiellen Ausläufer gleichfalls nekrotisch sind. Auch das schwer geschädigte Zwischengewebe direkt unter der Kapsel sehr deutlich erkennbar.

Außerordentlich schwer gelitten hat das Nebennierenparenchym. An diesem ist es zu totaler Nekrose des Marks und zu partieller der Rinde gekommen. Nur einzelne Rindeninseln, besonders der zon. glomerulosa, sind merkwürdigerweise erhalten und lassen eine vollkommen scharfe Kernfärbung erkennen. An den toten Distrikten ist das Gewebe (bei Hämatoxylin-Eosinfärbung) schmutzig rot, bzw. (an Methylenblauschnitten) schmutzig blau gefärbt. An dieser Färbung nimmt auch das Zwischengewebe teil, dessen Bälkchen gequollen, kernlos und homogen erscheinen. An nach der Weigertschen Fibrinmethode tingierten Schnitten wird in der einen Nebenniere an einzelnen Arterien eine fibrinoide Umwandlung der Wand, insbesondere der Muscularis, beobachtet. Auch die in der geschilderten Weise veränderten bindegewebigen Bälkchen der Nebennierenstroma, sowie die Wandungen zahlreicher Kapillaren im Bereich der subkapsulären Zone zeigen die gleiche Degeneration. In der andern Nebenniere finden sich in zahlreichen Gefäßen Fibrinabscheidungen, während freies Fibrin weder in der entzündeten Kapsel, noch im Parenchym nachzuweisen ist.

Es hat sich also gezeigt, daß es in beiden Nebennieren zu einer, beide Schichten des Parenchyms betreffenden Nekrose gekommen

ist, die nur einzelne Rindenbezirke verschont hat. Daneben haben sich entzündliche, auf die Nebennierenkapsel beschränkt gebliebene Prozesse in Gestalt von Extravasaten, von kleinzelligen Infiltrationsherden und von Proliferation fixer Gewebszellen feststellen lassen. Als bei weitem wichtigste Veränderung hat sich aber eine schwere Erkrankung verschiedener, die Nebenniere versorgender Arterienäste ergeben, die sich in der Hauptsache als Nekrose der Media und als Kontinuitätsunterbrechung der elastischen Elemente, besonders der elastica interna, charakterisieren läßt. Die Intima wurde nur an einem, bereits mit bloßem Auge erkennbaren, größeren Arterienästchen im Sinne einer obliterierenden Endarteritis erkrankt befunden, allerdings neben einer Alteration der elastischen Elemente, so daß es naheliegt, diese Intimaveränderung als einen sekundären, reaktiven Vorgang aufzufassen, ähnlich wie die erhebliche Schwellung der Endothelien an Ästen mit schwergeschädigter Media.

Es fragt sich nun, in welchem Zusammenhang steht die geschilderte schwere Alteration der Arterienwände mit den am Parenchym festgestellten Veränderungen? Es erscheint durchaus naheliegend, ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden in dem Sinne anzunehmen, daß die Rinden-Marknekrose sich im Anschluß an die beschriebene ernste Arterienerkrankung entwickelt hat. Wenn man erwägt, daß nur Bruchteile beider Nebennieren für die histologische Untersuchung verwendet worden sind, und daß in diesen eine größere Anzahl schwer erkrankter Arterienäste nachgewiesen werden konnte, so dürfte es durchaus gerechtfertigt sein, anzunehmen, daß sich auch in den übrigen Teilen dieser Organe hinsichtlich des Verhaltens der Arterien ähnliche Befunde würden haben erheben lassen. Daß aber so schwer erkrankte Arterien von unheilvollem Einfluß auf die Ernährung des von ihnen versorgten Organs sein müssen, liegt auf der Hand. Und so will es mir durchaus plausibel erscheinen, die an den Nebennieren festgestellte Parenchymnekrose mit der geschilderten Arterienerkrankung



Fig. 3. Übersichtsbild eines anderen Bezirks derselben Nebenniere mit entzündeter Kapsel und einem, in knapp dem halben Umfange, nekrotischen Arterienästchen.

in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Ob die Noxe, die für das Absterben und die sonstigen Schädigungen der Arterienwand verantwortlich zu machen ist, ihrerseits auch direkt auf das Nebennierengewebe verderblich eingewirkt hat, will ich nicht ohne weiteres in Abrede stellen. Mit Sicherheit behauptet werden darf es aber nicht, weil nach dem, was wir aus der Pathologie der Grippe erfahren haben, die dabei an den Nebennieren angetroffenen Veränderungen im wesentlichen in Lipoidschwund und in Blutaustritten in die Organe bestehen. Hier aber lag etwas anderes vor, und deshalb schien mir die vorstehend von mir angestellte Beweisführung eine unseren jetzigen Kenntnissen vom Wesen der Grippe mehr entsprechende.



Fig. 4. Das Arterienästchen des vorigen Bildes bei stärkerer Vergrößerung, der nekrotische, erheblich verbreiterte Abschnitt sich in voller Schärfe gegen den kernhaltigen normalen abhebend.

In dieser Beziehung wissen wir vor allem durch Untersuchungen von Störck und Eppinger, die ihre Aufmerksamkeit mittleren Arterien des großen und kleinen Kreislaufs bei jugendlichen, von anderen Infektionskrankheiten verschont gebliebenen Individuen, geschenkt haben, daß am häufigsten Schädigungen der Muscularis beobachtet werden, die sich als einfache Nekrose mit Färbbarkeitsverlust der Kerne und schließlich völligem Verschwinden der Muskelzellen äußert. An der Etastica interna stellten sie ausgedehnte und zahlreiche Zerfallserscheinungen fest, die zur Bildung größerer und kleinerer Lücken in dieser Membran führen. Intimaveränderungen bei der Grippe werden von den Autoren als verhältnismäßig geringfügig bezeichnet.

Diese Angaben finden in dem von mir vorstehend mitgeteilten Fall ihre volle Bestätigung und zwar so weitgehend, daß die Gesamtheit der Veränderungen, welche Störck und Eppinger bei Untersuchung an einer größeren Zahl mittlerer Arterienäste der verschiedensten Körpergebiete feststellen konnten, sich hier an den Arterien eines einzigen Organs, nämlich der Nebennieren, abgespielt hat. Freilich sind, soweit ich den Schilderungen der genannten Autoren in ihrer ausführlichen Arbeit (Frankft. Z. f. P.,

Bd. XXIII, Seite 163 ff.) und den ihr beigegebenen Abbildungen entnehme, die von ihnen konstatierten Arterienveränderungen, speziell die Medianekrose, niemals so schwer gewesen, wie in dem von mir hier berichteten Fall. Über die Bedeutung der Wanderkrankung dieser Gefäße für die zu ihrem Versorgungsgebiet gehörenden Organe haben sich die Verfasser überhaupt nicht geäußert, sie haben vielmehr den Einfluß der so geschädigten Arterien auf den Gesamtkreislauf bei der Grippe theoretisch erörtert und andererseits erwogen, ob zwischen den in Rede stehenden Arterienläsionen und einer später auftretenden Atheromatose irgendwelche Beziehungen bestehen können.

Hinsichtlich der Beeinflussung des Zustandes der von den erkrankten Arterien versorgten Organe hätten bei den Untersuchungen von Störck und Eppinger besonders das Herz, die Nieren und das Gehirn in Frage kommen können. Aber es wird in dieser Beziehung von den Verfassern nichts erwähnt, speziell nichts über das Herz, obwohl „die Beteiligung der Koronargefäße im Sinne der Intensität und der Extensität der Veränderungen stark im Vordergrund steht“ (l. c. S. 186). Man darf also füglich annehmen, daß sich eine Rückwirkung auf das Myokard nicht bemerkbar gemacht hat. Das gleiche gilt wohl auch bezüglich der Nieren, zumal wir durch Untersuchungen anderer Autoren, welche dem Verhalten dieser Organe bei der Grippe besondere Aufmerksamkeit geschenkt haben, wissen, daß sie nur ausnahmsweise in Mitleidenschaft gezogen werden, und zwar im Sinne einer Nephrose oder akuten Glomerulonephritis erkranken.

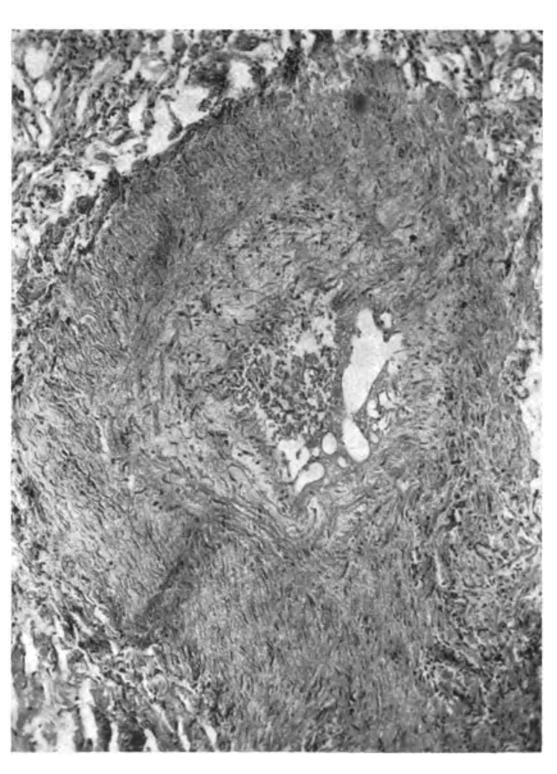


Fig. 5. Ein größerer Arterienast aus einem anderen Stück derselben Nebenniere mit den deutlichen Zeichen einer Endarteriitis obliterans.

Ob in dem von mir berichteten Fall andere Arterien als die der Nebennieren überhaupt, und gleichsinnig wie diese, ergriffen waren, entzieht sich, mangels in dieser Richtung angestellter Untersuchung, meiner Kenntnis. Auch die an den Nebennieren festgestellten Arterienläsionen wären ja meiner Wahrnehmung entgangen, wenn mich nicht das makroskopisch so abweichende Verhalten der Organe zu einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung veranlaßt hätte.

Die dabei von mir erhobenen Befunde haben nun in keiner Weise etwas für Grippe Spezifisches an sich, zeigen vielmehr eine ganz frappante Übereinstimmung mit jenen, wie ich sie an Hautarterien bei petechialen Hauterkrankungen, bei epidemischer Genickstarre geschildert habe. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Figuren 2 und 4, Tafel II meiner Arbeit in Bd. 63 der Zieglerschen Beiträge. Es zeigt sich also, daß ganz verschiedene Krankheitserreger, bzw. deren Gifte, imstande sind, am Gefäßapparat durchaus übereinstimmende, anatomische Veränderungen hervorzurufen. Wir kennen eine Anzahl die Blutgefäße schädigender Infektionskrankheiten, als deren wichtigster Repräsentant das Fleckfieber angesehen werden darf. Bei diesem handelt es sich ja um eine ganz systematische Erkrankung kleinerer und kleinster Arterien, sowie von Präkapillaren und Kapillaren, die spezifische, für das Fleckfieber pathognomonische Veränderungen aufweisen. Eine entfernte Analogie zur Grippe dürfte vielleicht insofern bestehen, als es auch beim Fleckfieber bisweilen durch die fragliche Arterienalteration zu schweren Ernährungsstörungen an bestimmten Organen kommen kann, in deren Gefolge unter Umständen der Tod eintritt. Ein sehr lehrreiches Beispiel dieser Art habe ich in Nr. 31, 1921 der M. m. W. mitgeteilt, das uns das Auftreten tiefer akut zustandegekommener Geschwüre im Magen vor Augen führte, die sich auf dem Boden schwerer, für Fleckfieber charakteristischer, die Magenarterien betreffender Veränderungen entwickelt und zu tödlicher Perforationsperitonitis geführt hatten. Der Nachweis der Krankheitserreger in den Wandungen der so schwer geschädigten Arterien ist freilich bisher nicht gelungen, sicher nicht bei epidemischer Genickstarre (wohl aber bei dieser mehrfach im Gefäßlumen) und für über alle Zweifel feststehend auch nicht in den Arterien beim Fleckfieber. Wenigstens halte ich die in der groß angelegten, vortrefflich ausgestatteten Monographie von Walbach, Todt und Palfrey über Fleckfieber bei 2000facher Vergrößerung reproduzierten Photogramme für nichts weniger als überzeugend. Sehr viel besser dran sind wir bei einer anderen akuten Infektionskrankheit, dem sog. Ekthyma gangränosum und bei den, ätiologisch diesem gleichzusetzenden, Erkrankungen innerer Organe, des Verdauungskanals, des Respirationsapparates und der Nieren. Hier gelingt es, den als Krankheitserreger in Betracht kommenden Baz. pyocyan. regelmäßig in ganz charakteristischer, man kann sagen typischer, Weise in den Wandungen der zu den Krankheitsherden gehörenden Arterien aufzufinden und die durch ihn an der Gefäßwand unter Umständen ausgelösten schwereren und leichteren Veränderungen zu beobachten. Ich halte es für sehr wohl möglich, daß es bei weiterer, auf den Gegenstand gerichteter Aufmerksamkeit gelingen wird, auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten Befunde zu erheben, die es wahrscheinlich machen, daß die in Betracht kommenden Erreger am Blutgefäßapparat angreifen. Einstweilen beschränken sich unsere bezüglichen Kenntnisse auf das Fleckfieber, auf die epidemische Genickstarre, auf die Grippe und auf die durch den Baz. pyocyan. hervorgerufenen Krankheitsprozesse.

Nach dieser kurzen Abschweifung auf allgemein pathologisches Gebiet kehre ich zu dem uns hier beschäftigenden Falle zurück, um zu erörtern, ob der Sektionsbefund das klinische Krankheitsbild in befriedigender Weise aufgeklärt hat. Ich

stehe nicht an, diese Frage glatt zu bejahen. Bei der Obduktion wußte ich über den Krankheitsverlauf noch nichts, sprach aber nach Feststellung der eigenartigen Veränderungen an den Nebennieren den Verdacht aus, daß diese, wenn sie auch nicht direkt für den Eintritt des Todes verantwortlich zu machen wären, ihn doch mindestens beschleunigt haben dürften. Nach Durchsicht der Krankengeschichte möchte ich aber jetzt annehmen, daß die nach der vorzeitigen Entbindung erfolgte Verschlimmerung der Krankheitserscheinungen und das bald danach eingetretene tödliche Ende ausschließlich auf das Konto des in verhältnismäßig kurzer Zeit erfolgten Absterbens des Nebennierengewebes und des damit zusammenhängenden Ausfalls seiner Funktion zu setzen ist.

Die Patientin war in den letzten Tagen ihrer schweren Erkrankung stets leicht benommen, zeitweise sehr unruhig und schließlich ganz besinnungslos. Das sind Erscheinungen, wie sie zu dem Krankheitsbild einer gewöhnlichen, nicht durch ein Mitergriffensein des Zentralnervensystems komplizierten Grippe ganz und gar nicht passen, die uns aber durch den an den Nebennieren erhobenen Befund sehr wohl verständlich werden. Wir kennen solche Zustände von Fällen, bei denen es an den Nebennieren durch Blutaxtravasate zu einer plötzlichen Zerstörung des Parenchyms kommt und bei denen, ganz ähnlich wie in den letzten Stadien der Addisonschen Krankheit, wenn auch die noch vorhandenen Reste funktionierenden Parenchyms ausgeschaltet sind, sich schwere, an Vergiftungserscheinungen erinnernde Störungen von seiten des Zentralnervensystems einstellen, die sich, ganz ähnlich wie in dem hier beobachteten Falle, in Benommenheit, Unruhe und schließlich völliger Bewußtlosigkeit äußern. Die große Zahl der so erheblich alterierten Arterienäste hat das Absterben so großer Bezirke funktionierenden Parenchyms beider Nebennieren zur Folge gehabt, daß der Fortbestand des Lebens damit nicht mehr verträglich war. Es scheint mir aber sehr wohl denkbar, daß bei Fortfall weniger umfangreicher Teile dieser lebenswichtigen Organe, ohne daß überhaupt klinisch wahrnehmbare Symptome zur Beobachtung gelangen, das Leben erhalten bleibt. Man wird also erwarten dürfen, bei Sektionen gelegentlich auf Veränderungen an den Nebennieren zu stoßen, die eventuell als Überbleibsel derartiger Herdnekrosen aufzufassen sind. Jedenfalls wird man gut tun, sich bei solchen Befunden der hier mitgeteilten Tatsachen zu erinnern und in der Anamnese derartiger Fälle auf eine vorangegangene Grippeerkrankung zu fahnden.

Zur Frage der Arteriolosklerose.

Von Prof. **Dr. Gotthold Herxheimer.**

(Aus dem Pathologischen Institut des städt. Krankenhauses zu Wiesbaden.)

Solange wir das große Gebiet der degenerativ-hyperplastischen Gefäßveränderungen nicht ätiologisch beherrschen und insbesondere im Einzelfalle die chemisch-toxischen und physikalischen Bedingungskoeffizienten nicht scharf abgrenzen können, ist eine Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten kaum möglich, und daher auch bei der immer

wieder diskutierten Frage der Zugehörigkeit einzelner Affektionen, wie der reinen Mediaverkalkung oder auch der hyalinen Veränderungen kleinster Arterien, zur Arteriosklerose, wenn auch als besondere Form, oder ihrer völligen Abtrennung von derselben vorerst ein non liquet am Platze. Wir können nur Einteilungen vornehmen nach Morphologie und formal-genetischer Entstehung der Affektion, sowie nach Sitz in einer bestimmten Wandschicht einerseits, Art und besonderem Kaliber der betroffenen Gefäße andererseits. Da kommen unter den Arterien die großen vom elastischen und vom muskulären Typ, die kleineren Organarterien und endlich die kleinsten präkapillaren Arterien = Arteriolen in Betracht, mit welch letzteren zugleich und gleichsinnig öfters auch die sich anschließenden Kapillaren — deren gleichzeitige Bedeutung jüngst auch F. v. Müller hervorhob — verändert sind. Nur von den Arteriolenerkrankungen soll hier die Rede sein. Um wie vieles schwerer als bei den Veränderungen der großen Gefäße ist es nun erst gar bei den subtilen Verhältnissen hier zu entscheiden, wo in der Wandschicht eine Veränderung begonnen, wie der Vorgang allgemein pathologisch zu bewerten ist. Daß aber die Veränderungen gerade zahlreicher kleinster Arterien in ihren Folgeerscheinungen eingreifender als die größerer Gefäße sein können, zeigt der Vergleich der sogenannten arteriosklerotischen und arteriolosklerotischen Schrumpfnieren. Von der gewöhnlichen chronischer ablaufenden Affektion kleinster Arterien lassen sich ja gewisse plötzlich einsetzende und schnell verlaufende nekrotisierend-entzündliche Formen der Veränderungen kleiner Gefäße mit Sicherheit abgrenzen. Besonders dann, wenn eine besondere Ätiologie vorliegt. Als typischstes Beispiel erwähne ich die partiell nekrotisierenden Intimaveränderungen, wie sie sich bei Fleckfieber an den kleinen Arterien der Haut, des Gehirns usw., die Affektion einleitend, abspielen und durch die grundlegenden Untersuchungen E. Fränkels geklärt wurden. In anderen Fällen ist aber eine Abgrenzung von der gewöhnlichen Form der Arteriolosklerose weit schwieriger als entsprechende Unterscheidungen schon bei den großen Gefäßen, zumal hier wie dort gegenseitige Kombinationen und Beeinflussungen das Bild komplizieren müssen. Eine derartige von der sonstigen Arteriolosklerose der Nieren zu sondernde Arteriolenveränderung legt aber jetzt Fahr seiner „malignen“ Form der arteriolosklerotischen Schrumpfniere, d. h. der sogenannten „genuinen“ zugrunde. Wir können jetzt gerade hierin den Kernpunkt der verschiedenen Auffassung erblicken, wie er sich aus der Fahrschen einerseits, der von Löhlein, Jores, Aschoff und mir vertretenen andererseits ergibt. Die Entscheidung, ob hier wirklich etwas prinzipiell Unterschiedliches vorliegt, ist überaus schwierig; ich komme darauf unten noch kurz zurück.

Außerordentlich wichtig ist auf jeden Fall die gewöhnliche Form der Arteriolosklerose, sei es einer Reihe von Organen zugleich, sei es einzelner solcher, denn die betroffenen Organe selbst können hiervon abhängig hochgradigst verändert sein. Eine systematische Verfolgung der Frage in allen einzelnen Organen scheint mir noch auszustehen. Die mit Ovulation und Menstruation bzw. Gravidität erklärten Veränderungen der Uterus- und Ovarialgefäße scheide ich bei meiner Betrachtung ganz aus, denn es sind doch Gefäße etwas größeren Kalibers, und die Veränderungen selbst, wie am deutlichsten die Elastikafärbung zeigt, ganz anders zu bewertende als bei der Arteriolosklerose.

Am häufigsten und deutlichsten treten die Veränderungen der kleinen Arterien in der Milz hervor. Meine Untersuchungen, welche dartaten, wie außerordentlich häufig die Veränderungen der kleinsten Arterien hier, und mit dem Alter zunehmend und von keiner besonderen Grundkrankheit abhängig sind, haben, abgesehen von der Abhandlung von Feitis aus dem Ernstschen Institut und der Zustimmung in der Hueckschen Artikelserie, besonders ganz neuerdings durch Matsuno, der unter Sternberg eigens darauf gerichtete Untersuchungen ausführte, bis in viele Einzelheiten Bestätigung gefunden. Auch betreffs der Deutung weiche ich von der Auffassung der anderen Autoren nicht ab, denn darin, daß hier frühzeitig einsetzende lokale Gründe maßgebend sein müssen, sind sich alle einig. Wenn Matsuno von funktioneller Inanspruchnahme und häufig einsetzenden Schädlichkeiten spricht, so soll meine Auffassung als funktionelle Abnutzungs- bzw. Anpassungserscheinung in der Tat auf ganz ähnliches hinweisen, und wenn, während ich die lokalen Blutdruckverhältnisse heranzog (ähnlich auch Hueck, der das weiter analysiert), Fahr besonders an die toxischen Beeinflussungen der Milz als Schlackenorgans erinnert, so hängt dies ja auch mit der funktionellen Abnutzung im chemischen Sinne zusammen und ich bin damit völlig einverstanden. Nur aus der „gewöhnlichen Atherosklerose“ wollte ich diese Milzgefäßveränderungen herausheben, in das große Gebiet der „Arteriosklerose“ als Kollektivbegriff rechne ich sie natürlich auch ein (s. auch Hueck). Daß man gerade also diese kleinen Milzarterien bei Bewertung der Hypertoniefrage, wovor ich und ebenso Fahr früher schon warnten, nicht heranziehen soll, scheint jetzt allgemein zugegeben zu werden. Daß es sich bei den von Eppinger beschriebenen Befunden, die für die „Perniziosamilz“ typisch sein sollen, um ganz das gleiche handelt, daß man auch quantitativ (im Gegensatz zur Auffassung Eppingers) dieselben hochgradigen Gefäßalterationen auch sonst häufig sieht, wenn von hämolytischem Ikterus bzw. perniziöser Anämie nicht die Rede ist, war mir auch bei den Eppingerschen Beschreibungen und besonders bei Betrachtung seiner Abbildungen klar, und ich stimme daher Matsuno in seiner Ablehnung der Schlußfolgerungen Eppingers völlig bei. Diese Arteriolenveränderungen gerade in der Milz haben — von ganz seltenen Ausnahmen wie in den einzig dastehenden Fällen Feitis (s. u.) abgesehen — für Organ und Gesamtorganismus keine weitere Bedeutung.

Ganz anders verhält es sich aber mit anderen Organen und ihren Arteriolenveränderungen. Unter diesen möchte ich hier nur auf diejenigen zurückkommen, bei denen gerade die Gesamtbeeinflussungen am wichtigsten sind: einmal die Nierenarteriolosklerose, die ja sicher in engem Konnex mit dauernder Blutdruckerhöhung steht, und sodann die Arteriolosklerose des Pankreas in solchen Fällen, in denen sie das Pankreas selbst und somit den Kohlehydratstoffwechsel des Gesamtorganismus im Sinne des Diabetes beeinflußt.

Die Bedeutung der Veränderungen der kleinsten Nierengefäße nicht nur für dies Organ selbst, sondern in ihrer Auswertung für den Gesamtkreislauf, Tätigkeit und Zustand des Herzens, dürfte, wenn auch die Akten über das gegenseitige Kausalitätsverhältnis noch keineswegs geschlossen sind, heute von vielen Seiten anerkannt werden. Wichtig erscheint es mir noch einmal zwei für die ganze Frage der Nieren-

arteriolenveränderung wesentliche Punkte zu betonen, in denen ich mich auf Grund meines ganzen jetzt recht reichlichen Materials in vollster Übereinstimmung mit Fahrs wiederholten Darlegungen befinde. Dies ist einmal die Häufigkeit des Komplexes: Arteriolenveränderungen der Nieren, Hypertonie (oder richtiger Hypertension) und davon abhängig Hypertrophie des linken Ventrikels, Nierenveränderungen und in einem sehr großen Teil der Fälle Apoplexie oder zumeist apoplektische Insulte. Diese Häufigkeit ist umsomehr zu betonen, als dieser Gesamtkomplex vor allem in der Klinik jetzt zumeist anders als im Sinne anatomischer Verknüpfungen bewertet zu werden scheint. Und der zweite Punkt ist die Tatsache, daß in diesen Fällen die Arteriolenveränderung keine den ganzen Körper, sondern eine nur bestimmte Organe, und da vor allem stets die Nieren betreffende ist, weil mir dies für die richtige Deutung grundlegend erscheint.

Ich fasse bei der folgenden kurzen Zusammenfassung meines Materials die Fälle von „Arteriolosclerosis renum“ bis zur schweren „Nephrocirrhosis arteriolosclerotica“ mit Niereninsuffizienz einheitlich zusammen. Im Gegensatz zu Fahr vertrete ich ebenso wie die anderen oben genannten Autoren auch auf Grund der weiter von mir untersuchten Fälle und gerade auch in enger Fühlungnahme mit der klinischen Beobachtung derselben — entsprechend der letzten Zusammenstellung der einschlägigen Fälle aus dem Aschoffschen Institut durch Rosenthal — noch die Meinung, daß eine scharfe Trennung in „benigne“ und „maligne“ Formen nicht nötig ist, sondern, daß verschiedene Hochgradigkeit und vor allem unterschiedliches „Tempo“ des Werdeganges der Gefäßalteration die Unterschiede der prinzipiell einheitlichen Veränderung erklären kann. Was die Häufigkeit der Affektion betrifft, so habe ich früher ein größeres Sektionsmaterial daraufhin in der Abhandlung von Hecht zusammenstellen lassen. Er fand unter 3066 Sektionen 94 Fälle von Nierenarteriolosklerose zusammen mit Herzhypertrophie. Ich habe weitere etwa 2000 Sektionen daraufhin zusammengestellt und diese Affektionen dabei 60 mal gefunden, im ganzen also bei über 5000 Sektionen 154 mal, gleich etwa drei Prozent aller Sektionen. Ebenso wie bei den anderen Autoren (siehe die Zusammenstellung bei Rosenthal) überwiegt auch bei uns das männliche Geschlecht. Die Häufigkeit der Affektion steigert sich aber noch, wenn wir die älteren Leute allein in Betracht ziehen. Daß solche am häufigsten befallen werden, geht aus allen größeren Reihen hervor. Rechne ich die früheren und jetzigen Fahrschen Zahlen und die von Rosenthal-Aschoff zusammen, so ergibt sich, daß nur 16 vor dem 40. Jahre starben, 119 dagegen in einem Alter zwischen 40 und 90 Jahren. Hiermit stimmen auch unsere Erfahrungen überein, so betrafen unter meinen letzten 60 Fällen sogar nur zwei ein Alter unter 40 Jahren, 58 ein höheres. Stelle ich in dem in Betracht gezogenen Zeitraum 377 Sektionen von Leuten über 40 Jahren allein zusammen, so fand sich die arteriolosklerotische Nierenveränderung 28 mal, gleich sieben Prozent aller Fälle nach dem 40. Jahre. Es kann höchstens bei dem oft schwer bestimmbaren Beginn der Affektion, aber nicht bei ihrem Ausgang von einer „präsenilen Sklerose“ gesprochen werden. Vor allem diese Bevorzugung der vorgerückten Altersstufen erklärt es auch, warum ich zu allermeist gleichzeitig mit der Arteriolosklerose in der Niere auch Arteriosklerose der größeren Gefäße finde (nicht nur etwa elastische Hyperplasie und Hypertrophie der

Muscularis als Folge des Überdruckes), in voller Übereinstimmung mit Fahr, während Aschoff dies mehr vermißte. Ich habe bei dieser Zusammenstellung absichtlich die Gesamtheit der Fälle zusammengefaßt, stimme aber Fahr darin völlig bei, daß die schwersten und schnellst verlaufenden Fälle, einerlei ob man sie mit Fahr als besondere (maligne) Form betrachtet oder eine solche prinzipielle Absonderung nicht vornimmt, in einem durchschnittlich früheren Alter sterben. Dies ergab sich schon aus meinen früher mitgeteilten Fällen, und auch unter meinen jetzigen starben diejenigen mit schweren Insuffizienzerscheinungen von seiten der Nieren durchschnittlich um das 50., die anderen Fälle durchschnittlich um das 60. Jahr. Auch die Rosenthalschen Zahlen scheinen mir — wenngleich der Autor dies nicht so auffaßt — in Übereinstimmung mit Fahr immerhin ein früheres Durchschnittsalter der „malignen" als der „benignen" Formen zu ergeben.

Der dargestellten Häufigkeit der Affektion entspricht erst recht ihre Bedeutung. Zunächst die Wichtigkeit der Herzveränderung. Hecht hat unter 185 unserer Sektionen mit Hypertrophie vor allem des linken Ventrikels 94 mal die Nieren- bzw. Nierenarteriolenaffektion gefunden, gleich über 50 Prozent; dann kamen an Zahl erst die Herzklappenfehler und Nephritiden. Von besonderer Wichtigkeit aber ist in diesen Fällen ja bekanntlich auch der Tod an Apoplexie. Bei Rosenthal findet sich, Fahrs und seine eigenen Tabellen zusammengerechnet, unter 100 Fällen von arteriolosklerotischer Nierenveränderung 20 mal, gleich 20 Prozent Apoplexie als Todesursache. Von unseren letzten 60 Fällen starben sogar 24, gleich 40 Prozent an Gehirnblutungen. Auch hieraus ergibt sich die Wichtigkeit der Affektion. Wir sind durchaus gewohnt, besonders wenn klinisch Hochdruck festgestellt war, und sich, ohne daß Klappenfehler oder echte Nephritiden bestehen, bei der Sektion Hypertrophie des Herzens, besonders des linken Ventrikels, und ferner Apoplexien ohne besondere Atherosklerose der großen Gehirngefäße vorfinden — in einem großen Prozentsatz der Fälle bestehen als Reste früherer kleinerer Insulte auch apoplektische Narben oder Zysten — eine Nierenarteriolenaffektion anzunehmen. In einem großen Teil der Fälle bestätigt die makroskopische Nierenbetrachtung dies schon wenigstens mit großer Wahrscheinlichkeit, in anderen Fällen aber ist es makroskopisch nicht entscheidbar, besonders wenn zugleich schwerere arteriosklerotische Schrumpfung bei alten Leuten besteht, und in keineswegs seltenen Fällen zeigt die Niere überhaupt keine sicher zu bewertenden Veränderungen; es besteht das, was ich als Arteriolosclerosis renum zu bezeichnen verschlug, was auch z. B. Aschoff (s. sein Lehrbuch) annahm. In diesen Fällen zeigt dann erst die mikroskopische Untersuchung, daß die aus dem ganzen klinischen und vor allem Sektionsbefund gezogene Schlußfolgerung, daß es sich doch um eine Affektion der kleinsten Nierengefäße handelt, zu Recht besteht. Unter den sehr zahlreichen Erfahrungen dieser Art war dies bei uns nur in zwei Fällen ein Fehlschluß. Einmal wurde bei einem älteren Mann, bei dem klinisch eine Hypertonie festgestellt war, und bei dem sich apoplektische Herde fanden, bei der Sektion die Herzhypertrophie vermißt, was schon stutzig machte, und auch die Niere und ihre Arteriolen erwiesen sich als völlig unverändert. Ob hier ein nicht dauernder Hochdruck bestand (seine Höhe ist leider nicht mehr eruierbar), wie dies auch Fahr beschreibt und so erklärt, oder ob wir hier mit Riebold eine

zerebral bedingte Blutdrucksteigerung heranziehen dürfen, lasse ich dahingestellt. In einem zweiten Falle von Hochdruck fand sich Herzhypertrophie, ferner apoplektische Herde in den Stammganglien; die makroskopisch intakten Nieren zeigten auch ihre Arteriolen und Glomeruli im wesentlichen unverändert. Ob auch dieser Fall zerebral zu erklären ist, oder ob — was mir wahrscheinlicher erscheint — Herz- und Blutdruckbeeinflussung durch Koronarsklerose, die ausgesprochen vorhanden war, heranzuziehen ist, wie es Krehl annimmt oder Geigel sich vorstellt oder auch Fahr gewisse Fälle so erklärt, ist schwer zu entscheiden. Für einen solchen Kausalnexus zwischen Koronarsklerose und Herzhypertrophie sprachen auch frühere bei uns gemachte Beobachtungen, die Hecht in seiner Zusammenstellung schon in diesem Sinne erklärte. Sicher kann ja Blutdrucksteigerung durch die verschiedensten Momente bewirkt werden. Welche Bedeutung aber doch dem Veränderungskomplex, von dem oben die Rede war, zukommt, also der Arteriolosklerose der Nieren zusammen mit dauerndem, hochgradigem Hochdruck, zeigen auch unsere Fälle, in denen sich mit Ausnahme der zwei erwähnten das Zusammentreffen der genannten Veränderungen stets als zu Recht bestehend erwies. Übrigens will ich nicht unterlassen zu bemerken, daß — was ja sicher auch als ein Resultat der innigen Zusammenarbeit der Klinik und pathologischen Anatomie gerade auf dem Gebiete der Nierenerkrankungen im letzten Jahrzehnt zu betrachten ist — in der ganz überwiegenden Zahl der genauerer Beobachtung zugänglich gewesenen Fälle (viele kommen ja mit der Apoplexie moribund ins Krankenhaus) schon klinisch die Diagnose auf arteriolosklerotische Nierenaffektion gestellt worden war. Nur in einigen Fällen war Nephritis angenommen worden und nur zweimal umgekehrt Arteriolenveränderungen, während die anatomische Untersuchung Glomerulonephritis feststellte; in beiden Fällen war bezeichnenderweise die maligne Form der Arteriolosklerose diagnostiziert worden, es handelte sich aber um typische Glomerulonephriditen, nicht etwa „Komplikationsfälle". Unter den 60 neuerdings untersuchten Fällen waren fünf unter den Zeichen ausgesprochener Urämie gestorben; in keinem derselben konnten wir das von Fahr gezeichnete Bild einer von der sonstigen Arteriolosklerose prinzipiell abweichenden besonderen nekrotisierend-entzündlichen Form der Arteriolenveränderung erheben. Die zusammengestellten Zahlen sollen nur nochmals eindringlich auf die Häufigkeit und auch klinische Bedeutung der Affektion der kleinsten Nierengefäße hinweisen, denn meiner Überzeugung nach gehört der ganz überwiegende Teil der sogenannten „essentiellen Hypertonien" in diese Gruppe. Auf die Arteriolenveränderungen selbst, d. h. auf ihre Morphologie brauche ich nicht einzugehen, ihre gewöhnliche Form, wenn auch quantitativ sehr verschieden, wird von allen Untersuchern ziemlich gleichlautend geschildert, ebenso daß — abgesehen von den allerersten Stadien — Fettfärbungen die veränderten Arteriolen besonders deutlich darstellen. In einer ungedruckten Dissertation aus meinem Institut von Fürstchen, für die der Jubilar, dem diese Festschrift gewidmet ist, das Referat zu übernehmen die Güte hatte (Inaugural-Dissertation Würzburg 1919) ist dargelegt, daß den Neutralfetten der degenerierten Arteriolenwände ganz gewöhnlich auch Cholesterinester beigemischt sind, sowie zum Teil Fettsäuren (positive Fischlersche Färbung); letztere mögen sich mit dem hie und da gleichzeitig zu findenden Kalk

zu fettsaurem Kalk verbinden. Ich glaube, daß es sich bei der ganzen Veränderung der Arteriolen, die mir wie Hueck subendothelial (an den Nierenarteriolen) zu beginnen scheint, zunächst um einen Quellungsvorgang handelt; d. h. Änderung des kolloidalen Zustandes der Substanz der Gefäßwand mit Flüssigkeitsaufnahme aus dem Blutserum, wobei mir die Vorstellung Huecks einer einleitenden Saftstauung sehr annehmbar erscheint. Dann dringen in die „hyalin“ veränderte Wand aus dem Blut, ähnlich wie es bei der Atherosklerose der großen Gefäße angenommen wird, auch Neutralfette und Lipoide ein. Hueck ist zuzustimmen, daß „das Hinzukommen der fettigen Entartung zu der hyalinen Degeneration ein rein sekundärer Prozeß ist“; darauf weist die Tatsache hin, daß man im ersten Stadium der Arteriolenveränderung (Frühsklerose Löhleins), wenn auch die Nieren noch ziemlich unverändert sind, aber Hypertonie doch schon besteht, in den hyalinen Massen keine Fettfärbung erhält, aber nach meinen Erfahrungen später hier (im Gegensatz zu den Veränderungen der Milzgefäße) doch regelmäßig. Bedenkt man dies einerseits und zieht andererseits in Betracht, daß Hueck im Tierversuch mit Cholesterinfütterung und Adrenalinzufuhr Verfettung, aber keine hyaline Degeneration in Arteriolenwandungen hervorrufen konnte, so könnte man auf den Gedanken kommen, daß im Gegensatz zu der schon bestehenden hyalinen Degeneration der Arteriolen das Hinzukommen des Fettes bzw. der Lipoide erst Folge des Hochdruckes — Einpressen aus dem Blutserum unter erhöhtem Druck — wäre.

Über den kausalen Zusammenhang von Arteriolosklerose der Nieren und Hochdruck ist durch das Zusammentreffen beider natürlich nichts Sicheres ausgesagt. Ich persönlich bekenne mich allerdings wie früher zu derselben Auffassung wie Fahr, daß die Arteriolenveränderung wenigstens ein die dauernde Hypertonie und die Herzhypertrophie (kompensatorisch) bedingender Faktor, insofern also primär ist. Bei dieser Frage scheint mir nun nach wie vor der zweite oben angeführte Punkt von besonderer Wichtigkeit. Auch jetzt noch wird vielfach angegeben, daß die Nierenarteriolenveränderung nur Teilerscheinung einer Arteriolosklerose des Gesamtorganismus sei, während die Tatsache, daß es sich keineswegs ganz so verhält, gerade ein starkes Argument zugunsten der von Fahr und mir vertretenen Auffassung ist. Um nur zwei Beispiele anzuführen, so betont Münzer in verschiedenen Arbeiten, so noch 1919 in Mitarbeit mit Begun, die vaskuläre Hypertonie (die dauernde Blutdrucksteigerung sieht auch er als „Zeichen einer Erkrankung des Arteriolo-Kapillarsystems mit Kapillarschwund“ an) im Sinne einer allgemeinen peripheren Gefäßsklerose. Diese könne die Niere mit einbeziehen oder vorwiegend ergreifen, und tue dies schließlich wohl immer, was das Bild der arteriolosklerotischen Schrumpfniere bedinge, aber ebenso andere Organe. Wenn auch letzteres und gerade auch Münzers Hinweis auf das Pankreas (s. u.) noch so richtig ist, so entspricht doch die Auffassung von der allgemeinen peripheren Arteriolenerkrankung, die „bei ständigem Fortschreiten“ auch zur Erkrankung der Gefäße in den Nieren führe, nicht dem anatomischen Tatbestand. Munk schreibt sogar (1922), daß die Nierengefäßveränderungen „lediglich eine Teilerscheinung einer Gefäßalteration darstellen, die sich auf das gesamte feinarterielle Gefäßsystem erstreckt“. Diese Auffassung, der aber keineswegs, wie seltsamerweise Munk schreibt, „heute wohl sämtliche pathologischen Anatomen“ beistimmen, ist wieder

eine weit verbreitete geworden durch die Anknüpfung an die alte allgemeine arterio-capillary fibrosis von Gull und Sutton, auf die sich ja auch Jores bei seinen grundlegenden Arbeiten bezog; und auch Löhlein nahm bis zu einem gewissen Grade eine allgemeine Arteriolenveränderung an. Auch Hueck betont meines Erachtens das universelle der Arteriolosklerose für diese Fälle zu stark, wenn er auch neben den Nieren (abgesehen selbstverständlich von der Milz) nur Pankreas, Gehirn und Darm besonders nennt (darüber s. u.), aber doch angibt, daß in allen Fällen mit den Arteriolen der Niere solche in anderen Organen, wenn auch in ungleichmäßiger Verteilung, mitverändert seien. Nach meinen Erfahrungen muß ich betonen, wie ich dies schon 1912 getan habe, und wie zuvor schon und seitdem öfters, so auch jüngst wieder mit Nachdruck Fahr hervorgehoben hat, daß von einer allgemeinen irgendwie stärkeren Arteriolosklerose des Gesamtorganismus in den Fällen, die mit Hochdruck einhergehend hier in Frage stehen, nicht die Rede ist. Ich habe jetzt weit über 200 einschlägige Fälle mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit gehabt, und wir haben neben den Nieren fortlaufend zahlreiche andere Organe — wenn auch nicht stets systematisch — verfolgt. Sie bestätigen die früheren Angaben. Zu finden sind die Veränderungen außer in den Nieren und der Milz, von der man aus den eingangs erwähnten Gründen ganz absehen muß, in stärkerer Intensität mit einer gewissen Regelmäßigkeit nur im Pankreas, ferner in der Leber, dem Gehirn, der Retina, auf welch' letztere ganz neuerdings mit Recht wieder Umber besonders hinwies. Der Uterus, wie das Orth schon angab, und der Hoden, wo man es auch hie und da findet, können hier nicht herangezogen werden. Im Darm sieht man zuweilen eine Andeutung — Fahr fand die Arteriolenveränderungen hier unter 54 Fällen 19 mal —, aber stets nur sehr geringfügig und nie diffus; im Magen, im Herzen, den Lungen, haben wir sie nicht gesehen und — was besonders wichtig ist — in den kleinen Gefäßen der Haut und der Körpermuskulatur fanden wir sie ebenso wie Fahr (in der Haut auch Watanabe) nur selten und auch nur gerade angedeutet. Auch F. v. Müller hebt hervor, daß die Gefäßbezirke weder der Haut noch der Muskeln verantwortlich gemacht werden können. Auch in der Leber sind die Arteriolenveränderungen seltener und bedingten nie lokale Folgeerscheinungen. Dabei scheint mir nun dreierlei zu betonen. Zunächst ist in den Fällen mit Arteriolosklerose die Arteriolenveränderung der Nieren ausnahmslos nachzuweisen, wie dies auch Hueck zugibt, diejenige der Arteriolen des Pankreas und nach dem Gesagten erst recht aller übrigen Gegenden des Organismus nur in einem Teil der Fälle. Hecht stellte seine Fälle folgendermaßen zusammen (die Veränderungen der Gehirngefäße wurden dabei nicht mit in Betracht gezogen): in 59 Fällen fanden sich schwerere Arteriolenveränderungen nur in der Niere, 28 mal einigermaßen stärkere gleichzeitig in anderen Organen, davon 15 mal nur im Pankreas, 4 mal nur in der Leber, 5 mal in Pankreas und Leber, 4 mal in anderen Organen. Unter meinen letzten 60 Fällen habe ich die Pankreasarteriolen 8 mal besonders stark mitverändert gefunden. Diese besondere Stellung des Pankreas (nach der Niere) geht auch aus den Fahrschen Zusammenstellungen hervor, ebenso aus den älteren von Aschoff-Gaskell, und sie ist,

wie wir unten sehen werden, von besonderer auch klinischer Bedeutung. Zweitens erscheinen die quantitativen Verhältnisse wichtig. Fast ausnahmslos stehen die Veränderungen an den Arteriolen der anderen Organe an Ausdehnung und Mächtigkeit in gar keinem Vergleich zu denen der Niere. Dies trifft bei meinen sämtlichen Fällen stets zu bis auf einige wenige Ausnahmen, und diese betrafen auch hier wieder nur die Arteriolen des Pankreas, welche selbst im Vergleich zu denen der Niere in diesen wenigen Fällen besonders schwer ergriffen waren. Und endlich am beweisendsten erscheinen mir Frühfälle, die ich jetzt auch in ziemlich großer Anzahl gesehen habe, in denen die Nieren makroskopisch noch fast ganz intakt erschienen, dauernder Hochdruck aber schon bestand, und die Nierenarteriolen, wenn auch weniger hochgradig und ausgedehnt, doch schon sehr ausgesprochen ergriffen waren, während Arteriolenveränderungen in anderen Organen — auch im Pankreas — kaum zu finden waren. Zusammenfassend muß ich also sagen, von einer gleichmäßigen universellen Arteriolosklerose oder einer solchen, welche erst später oder allmählich die Nierengefäße in Mitleidenschaft zöge, kann nach meinen Erfahrungen nicht die Rede sein. Die Nierenarteriolen werden von vornherein und zumeist isoliert oder das Bild völlig beherrschend ergriffen. Daß dabei ein quantitativer Parallelismus zwischen Stärke der Arteriolenveränderung und Höhe des Blutdruckes keineswegs zu bestehen braucht, habe ich selbst früher ebenso wie andere Autoren betont. Dies geht aber eigentlich fast überall im Verhältnis der anatomisch faßbaren Veränderungen einerseits, der biologischen Wirkung andererseits ebenso. Wir haben nun, damit nicht eingewandt werden kann, jene starken Nierenarteriolenveränderungen seien ein einfacher Altersbefund, der nur zufällig in diesen Fällen mit Herzhypertrophie, Hypertonie usw. zusammenfiele (denn Hueck ist beizustimmen, daß die einschlägigen Veränderungen an sich eine Alterserscheinung darstellen, aber auch er fügt mit Recht hinzu, daß die Grenzen zur „Krankheit“ auf graduellen Unterschieden beruhen), auch eine größere Reihe Nieren alter Leute ohne diese Erscheinungen, aber naturgemäß mit atherosklerotischen Veränderungen der größeren Gefäße, untersucht, hier aber jene Arteriolenveränderung in auch nur annähernd so starkem Ausmaße oder Verbreitung wie in den skizzierten Fällen mit dauernder Hypertonie stets vermißt. Hier stehen meine Untersuchungen in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden Monakows. Es ist nun durchaus möglich, daß eine Art Zirkulus vorliegt, ähnlich wie dies auch Fahr darlegte. Es mögen zunächst vorübergehende Blutdruckerhöhungen bestehen und diese die ersten Arteriolenveränderungen setzen, wobei man mit Hueck und klinischen Autoren an vasomotorische Nervenstörungen, d. h. an Gefäßspasmen denken kann. Sehr gut spricht neuerdings Lichtwitz von einer primär veränderten Einstellung des druckregulierenden Apparates und betont als solchen das vasomotorische Nervensystem von den Zentren bis zu den Nervenendigungen an den Kapillaren. Die sich dann ausbildende anatomisch wahrnehmbare Arteriolosklerose der Nieren mag dann aber ihrerseits die Ursache für dauernden und hochgradigen Hochdruck darstellen. Diese Auffassung läßt sich auch durchaus in Einklang bringen mit derjenigen v. Müllers, welcher schreibt: „Es ist wahrscheinlicher, daß die Hypertension wie auch die später sich daran anschließende Arteriosklerose auf eine gemeinsame Ursache, vielleicht auf Gefäßgifte,

zurückzuführen sind, vielleicht in manchen Fällen auch auf nervöse Einflüsse." Bemerkenswert erscheint mir nun im Hinblick darauf, daß ich ebenso wie Fahr unter den Arteriolenveränderungen denen der Niere in diesem Zusammenhange eine besondere Bedeutung zuschreiben muß, der Gedanke Lichtwitz', daß der zwischen Nierengefäßen und Splanchnikusgebiet bestehende funktionelle Antagonismus eine automatische physiologische Beziehung zwischen Blutdruck und Nierendurchblutung darstellen könnte. Die klinische Betonung, daß in Fällen von sogenanntem essentiellem Hochdruck die Nieren zunächst keinerlei Erkrankungszeichen (Funktionsausfall) aufweisen, deckte sich vollkommen mit den anatomischen Befunden, nur daß wir auch dann schon die Nierenarteriolen verändert finden. Daß man in diesen Fällen oder Stadien vor der Bezeichnung arteriolosklerotische „Schrumpfniere" (nephrocirrhosis arteriolosclerotica) zurückschreckt, verstehe ich durchaus; deswegen legte ich Gewicht darauf, hier besser von arteriolosclerosis renum zu sprechen, um eben anzudeuten, daß eine Nierenerkrankung nicht oder noch nicht vorliegt.

Diese Veränderungen der Niere selbst, die endlich bis zu ihrer Schrumpfung führen, sind zweifellos erst das Atribut späterer, schwererer und ausgedehnterer lokaler Arteriolenveränderungen und von ihnen abhängig. Ähnliche Folgeerscheinungen können sich auch in anderen Organen einstellen, und hier ist wiederum das ja auch am häufigsten und stärksten mitergriffene Pankreas von besonderem Interesse. Auf diese lokal bedingten Folgen und die Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel haben denn auch Münzer und sein Schüler Hirsch mit Recht hingewiesen. Auch ich habe ähnliches schon in meiner ersten Arbeit an der Hand anatomischer Befunde angedeutet. In ganz entsprechender Weise denkt sich auch Fahr das Auftreten von Hyperglykämie durch lokale Pankreasarteriolensklerose bedingt. Daß bei Hypertonien deutliche Blutzuckervermehrung zu finden ist, hatte Neubauer schon 1910 behauptet und, nachdem dies mehrfach negiert worden war, haben dann neuerdings Hitzenberger und Richter-Quittner das gleiche regelmäßig konstatiert und ebenso wie Neubauer auf Adrenalinvermehrung des Blutes bezogen. Fahr denkt im Gegensatz hierzu an die durch die lokale Arteriolenerkrankung beeinträchtigte Pankreas(hormon)funktion als grundlegend. Munk schreibt, daß sich „in nicht allzuhäufigen Fällen" die „genuine Hypertonie" durch einen Diabetes geltend mache und faßt ihn auch unter Berufung auf v. Müller als Folge von Gefäßprozessen im Pankreas auf.

Diese auch mit meinen früheren Vermutungen völlig übereinstimmende Auffassung glaube ich nun durch Anführung einiger Fälle stützen zu können, in welchen es bei bestehender Nierenarteriolosklerose, Hochdruck usw. nicht nur zu Hyperglykämie, sondern zu echtem Diabetes mellitus gekommen war und sich gleichzeitig besonders schwere Veränderungen der Arteriolen des Pankreas sowie, wohl sicher davon abhängig, atrophisch-sklerotische Veränderungen dieses Organes fanden. Was liegt hier näher, als anzunehmen, daß die Nierenarteriolenveränderung und der Hochdruck einerseits, die Pankreasarteriolenveränderung, Pankreasaffektion und Diabetes andererseits in Abhängigkeitsverhältnis stehen, dessen Richtung bei der Schädigung der Pankreashormonfunktion gleich Diabetes aber eindeutiger ist. Daß überhaupt Gefäßveränderungen der zum Diabetes führenden Pankreasaffektion zugrunde liegen

können, ist schon lange angenommen worden; u. a. haben Hoppe-Seyler, Weichselbaum, Fahr, Seyfarth, ich darauf hingewiesen, klinisch v. Noorden, M. Fränkel u. a. Die gerade bei Diabetes häufig zu findende Veränderung der Langerhansschen Zellinseln im Sinne ihrer hyalinen Degeneration (Opie) ist schon von M. B. Schmidt, v. Hansemann, Sauerbeck als solche nicht der Epithelien, sondern ihres Bindegewebes erklärt worden, und ich habe dabei gerade auch die hyaline Degeneration der Kapillaren der Zellinseln betont, sowie daß auch außerhalb der Zellinseln Arteriolen dieselben Veränderungen aufweisen. Bei der Arteriolosklerose des Pankreas zusammen mit den arteriolosklerotischen Veränderungen der Niere läge hier also nur ein Einzelfall der Beziehungen der Veränderungen der Pankreasgefäße zur Atrophie dieser Drüse und deren funktionellen Folgeerscheinungen vor. Ich führe die drei Fälle kurz an.

Im ersten Falle handelt es sich um einen 46jährigen Mann C. F. Er leidet an epileptiformen Anfällen und es soll seit längerer Zeit Zuckerkrankheit bestehen. Im Urin findet sich Eiweiß, 1,7 % Zucker, 0,015 Azeton, die Azetessigsäureprobe fällt schwach positiv aus. Der Reststickstoff des Blutes beträgt 0,033%; die Höhe des Blutdruckes 270 (Wasser). Der Patient ist 2½ Wochen im Krankenhaus. Kurz darauf wieder 6 Wochen; es bestehen dieselben Symptome. 2½ Monate später wird er wieder aufgenommen, nachdem er einen apoplektischen Insult erlitten. Die übrigen Symptome, insbesondere der Zucker, sind gleich geblieben. Nach 11tägigem Krankenhausaufenthalt tritt der Tod ein. Die klinische Diagnose lautete: Atherosklerose, Hypertonie, leichter Diabetes mellitus. Von der Sektionsdiagnose seien nur die hier interessierenden Punkte angeführt: allgemeine Atherosklerose, apoplektischer Herd in den linken Stammganglien, Hypertrophie des l. Ventrikels; die Nieren zeigen keine wesentliche Schrumpfung oder Granulierung, das Pankreas, von gewöhnlicher Konsistenz, wiegt 80 g. Mikroskopisch sind die Arteriolen der Niere in großer Ausdehnung stark verändert, verdickt, hyalin, z. T. mit engem Lumen, z. T. ohne solches; sie färben sich mit Fettfarbstoffen. Das Nierenparenchym ist relativ wenig verändert, stellenweise atrophische Kanälchen und leichte Bindegewebsvermehrung, in den Hauptstücken in Gruppen feinkörnige Verfettung; die Glomeruli, im ganzen gut erhalten, z. T. mit verdickten Schlingen, einige ganz hyalin verändert. Die größeren Gefäße zeigen ausgesprochene, wenn auch nicht sehr hochgradige Atherosklerose. Im Pankreas sind die kleinen Arterien in großer Ausdehnung hochgradig in ihrer Wandung verdickt und hyalin verändert, z. T. ohne Lumen; sie färben sich bei Fettfärbungen. Das Pankreasgewebe ist zum großen Teil atrophisch, von vermehrtem Bindegewebe, wenn auch nicht sehr beträchtlich, durchsetzt, ebenso von reichlichem Fettgewebe. Die Zellinseln weisen vermehrtes Bindegewebe auf, sind aber sonst im ganzen gut erhalten. Es besteht ziemlich starke Selbstverdauung des Pankreas, welche die Bilder beeinträchtigt.

Fall 2. 84jährige Frau E. J. Sie war 16 Tage, bis zu ihrem Tode, im Krankenhaus; seit Jahren leidet sie an Zuckerkrankheit. Im Urin etwas Eiweiß, Leukozyten und vereinzelte Zylinder, Zucker zwischen 4 und 5 %, Blutdruck 230 (Wasser). Die klinische Diagnose lautet: Altersschwäche, Nephrosklerose, Diabetes mellitus, beginnende Gangrän des linken Fußes, chronische Bronchitis. Von der Sektionsdiagnose sei angeführt: Atherosklerose, Nephrocirrhosis arteriolosclerotica, Hypertrophie des l. Ventrikels, hochgradige Pankreasatrophie. Die Nieren waren etwas verkleinert, an der Oberfläche vereinzelte größere unregelmäßige Narben, im übrigen feinkörnig höckerig, die Rinde leicht verschmälert; es fallen mehr gelb gefärbte Partien auf, während die Farbe im übrigen hellgraurot ist. Das Pankreas ist sehr klein und besonders verschmälert, wiegt nur 30 g; es ist nicht besonders hart. Mikroskopisch zeigt die Niere außer einzelnen größeren Narben und ziemlich hochgradiger Atherosklerose der größeren Gefäße die Arteriolen und insbesondere stark die Vasa afferentia mit stark verdickter hyaliner Wandung; sie färben sich stark mit Fettfarbstoffen; die Lumina sind meist kaum mehr erkennbar. Die Kanälchen sind z. T. atrophisch, dazwischen stark vermehrtes Bindegewebe, an anderen Stellen sind die Hauptstücke erweitert; gruppenweise weisen sie stärkere Verfettung auf. Im Pankreas sind die Arteriolen stark ver-

dickt, hyalin und geben starke Fettfärbung. Die Lumina sind außerordentlich eng. Das Pankreasgewebe ist stark atrophisch, von vermehrtem, aber nur stellenweise stark vermehrtem, Bindegewebe durchsetzt. Die Zellinseln erscheinen spärlich, sonst aber gut erhalten, wenn auch klein; z. T. weisen sie leicht vermehrtes Bindegewebe auf.

Im 3. und interessantesten Fall — 53jähriger Mann W. G. — war leider eine genauere Krankengeschichte nicht erhältlich. Die klinische Diagnose lautete: Lungenphthise, Arteriosklerose, Nierensklerose mit Hypertonie, Diabetes mellitus. Von der anatomischen Diagnose sei angeführt: Atherosklerose, Nephrocirrhosis arteriolosclerotica, Hypertrophie des l. Ventrikels, Pankreaszirrhose, doppelseitige Lungenphthise. Das Pankreas, klein, schmal und derb, wog 70 g. Mikroskopisch zeigt die Niere mäßig hochgradige Atherosklerose der größeren Gefäße; die Arteriolen und in besonders großer Zahl die Vasa afferentia sind in ihrer Wandung verdickt, hyalin, geben Fettfärbung; z. T. bestehen noch enge Lumina, z. T. sind solche nicht mehr sichtbar. Die Kanälchen zum größten Teil atrophisch, das Bindegewebe dazwischen fleckig und streifig vermehrt, hie und da mit kleinen Rundzellhaufen; einzelne Hauptstücke zeigen Fett in den Epithelien. Die Glomeruli, nur noch vereinzelt gut erhalten, zeigen besonders da, wo die Vasa afferentia verändert sind, hyaline Verdickung (bei van Gieson färbung rot gefärbt) eines Teiles der Kapillaren, nur ein kleiner Teil der Glomeruli ist ganz hyalin. Das Pankreas ist stark atrophisch und weist, wenn auch nicht ganz gleichmäßig verteilt, sehr stark vermehrtes Bindegewebe auf. Die größeren Gefäße sind mäßig hochgradig atherosklerotisch. Die Arteriolen sind überaus stark verdickt, die Wandungen ganz hyalin, diese Massen erscheinen oft, besonders abschnittweise, wie ganz nekrotisch und sind vielfach leicht mit Kalk imprägniert. Die meisten kleinen Gefäße haben kein erkennbares Lumen mehr, andere nur noch ein ganz enges, mit erhaltenem Endothel. Gut erhaltene Zellinseln sind kaum vorhanden; fast alle sind durchsetzt von hyalinen hellen, öfters mit Kalk bestäubten Streifen, das dazwischen gelegene Epithel ist atrophisch. Sowohl die veränderten Arteriolen, wie die hyalinen Massen in den Zellinseln färben sich bei Scharlachrotfärbung intensiv rot.

Ich brauche diesen Fällen nicht viel zur Erklärung anzufügen. Hier besteht klinisch ausgesprochener Diabetes sowie Hochdruck und es findet sich anatomisch außergewöhnlich schwere Arteriolosklerose des Pankreas mit Atrophie und Zirrhose dieses Organes neben der gewöhnlichen Nierenarteriolenveränderung. Derartige Fälle, wenn sie auch sicherlich seltene Ausnahmen darstellen, sind durchaus geeignet, die oben angeführten Gedankengänge der Erklärung der gewöhnlich nur als Hyperglykämie imponierenden Abartung des Kohlehydratstoffwechsels bei Hochdruck zu stützen. Es handelt sich hier um noch fortgeschrittenere Fälle, besonders was die Arteriolen des Pankreas und davon abhängig die Veränderungen dieses Organs selbst betrifft, so daß hier echter Diabetes in die Erscheinung tritt.

Übrigens sind die Fälle noch in anderer Hinsicht interessant. Es ist bekannt, daß bei Diabetes die Glykosurie unter dem Einfluß schwerer Nierenerkrankungen verschwindet. Gerade eben erscheint eine Abhandlung von Rosenberg (Klinische Wochenschr. Nr. 8), welche auf Grund von Phlorizinversuchen dartut, daß die einfache Nierenarteriolosklerose keine „Nierendichtung" gegen den Zucker des Blutes hervorruft, wenn die Nierenfunktion nur noch keine erheblicheren Störungen aufweist; und dies stimmt mit Fahrs Ansicht überein, daß die Glykosurie nur dann verschwindet, wenn die Teile des Nierenparenchyms, die gegebenenfalls den Zucker sezernieren, geschädigt sind. In meinen Fällen, in denen trotz Nierenarteriolosklerose die Niere keine Insuffizienzerscheinungen zeigte und der Diabetes auch bestehen blieb, kann man eine Bestätigung dieser Anschauungen sehen. Nur nebenbei möchte ich er-

wähnen, daß diese Fälle auch ganz für meine alte Hypothese sprechen, daß bei der dem Diabetes so oft zugrunde liegenden von v. Hansemann als Granularatrophie, von mir als Pankreaszirrhose bezeichneten Pankreasveränderung (Fahr und Seyfarth sprechen von Hansemannscher Atrophie) besonders die Zellinseln, zugleich aber auch das Gesamtorgan leiden und durch den Ausfall ihrer inneren Sekretion den Diabetes bedingen, eine Auffassung, der sich vor allem auch Fahr sowie Seyfarth angeschlossen haben. Genetisch sind in einem Teile der Fälle Veränderungen der Gefäße, vor allem der kleinen und kleinsten, anzuschuldigen, und unter diesen Fällen finden sich, wenn auch selten, solche, in denen die Arteriolosklerose des Pankreas nicht isoliert besteht, sondern Teilerscheinung einer vor allem auch die Niere betreffenden mit Hypertonie verknüpften ist. Auch die Genese des Diabetes ist eben vielgestaltig.

Von Interesse ist dabei noch, daß sich die Stärke der Veränderungen der Arteriolen in der Niere und in den anderen Organen (was auch Fahr betont), so hier der Bauchspeicheldrüse, nicht zu entsprechen braucht. Und dies leitet zu einem anderen interessanten Punkt über. Im letzten Falle waren die Veränderungen der Arteriolen im Pankreas bzw. der Kapillaren der Zellinseln ganz besonders hochgradig. Die Arteriolen zeigten z. T., vor allem stellenweise, derartige Veränderungen, daß man direkt von einer Nekrose ihrer Wandungen sprechen kann. In dem gleichen Falle aber war die Arteriolosklerose der Niere zwar eine hochgradige, aber keineswegs außergewöhnliche und in nichts vom gewöhnlichen Typ abweichende, ebensowenig waren die Glomerulus- und Nierenparenchymveränderungen außergewöhnlich stark; auch klinisch wies nichts auf Urämie oder dgl. hin (soweit noch eruierbar), und auf jeden Fall bestand nichts im Sinne der „malignen Form“ Fahrs. Und in dieser Hinsicht vergleichbar ist auch ein besonders interessanter Fall, den in einer nicht im Druck veröffentlichten Dissertation aus dem Frankfurter pathologischen Institut vor kurzem Engel beschrieben hat und von dem ich, da dieser Herr zu der Zeit als Medizinalpraktikant bei mir tätig war, mit gütiger Erlaubnis der Herren Kollegen B. Fischer und Jaffé die mikroskopischen Schnitte studieren konnte. Hier bestand das Bild der Pankreatitis mit multiplen Nekrosen, zugleich Granularatrophie der Niere, Hypertrophie des linken Ventrikels sowie Dickdarmgeschwüre. Mikroskopisch wies die Niere — der Blutdruck betrug 215 — hochgradige Nephrocirrhosis arteriolosclerotica mit starken Veränderungen der Arteriolen und z. T. auch Glomerulusschlingen auf, aber doch über das Bild der sogenannten progressiven Form im Sinne Löhleins nicht hinausgehend. Dagegen waren auch hier die Arteriolenveränderungen ganz besonders hochgradig im Pankreas (von Diabetes war nichts bekannt), wo allerdings auch die etwas größeren Gefäße stark verändert waren, Thrombosen aufwiesen und die Gefäßveränderungen im Kopfe zu ausgedehnten Nekrosen geführt hatten. Und ähnliche, wenn auch nicht ganz so hochgradige Veränderungen fanden sich an den Arteriolen des Dickdarmes, zudem auch hier wieder an den etwas größeren Gefäßen mit Thromben, und so waren hier die Geschwüre verursacht worden. In diesem Falle machten auch die Gefäßveränderungen im Pankreas und Darm den Eindruck, viel aktuter sich entwickelt und die deletären Folgen gezeitigt zu haben und ließen viel eher an direkte Nekrose der Gefäßwand denken als in der Niere. Und endlich sei an die schon kurz zitierten

von Feitis mitgeteilten Fälle — besonders seinen ersten — erinnert. Hier bestand auch Hypertonie (Blutdruck 240) und Herzhypertrophie, in diesem Falle wohl auch Urämie, aber soweit sich dies nach der kurzen Beschreibung der Niere beurteilen läßt, fanden sich arteriolosklerotische Veränderungen und wohl auch solche der Glomeruluskapillarschlingen hochgradiger Natur, aber der gewöhnlichen Art. Wie in dem letzten Falle im Pankreas und Darm, so findet sich nun hier ähnliches in der Milz: außergewöhnlich starke Arteriolosklerose, aber auch Veränderungen der etwas größeren Arterien mit Thromben und hier besonders ausgedehnte Nekroseherde im Milzgewebe. Feitis selbst faßt diese Gefäßveränderungen als ein Analogon der von mir in der Milz beschriebenen auf und betont, das erhebliche „Plus" vor allem der degenerativen Veränderungen der kleinen Arterien zur Erklärung der hier so schweren Folgen im Gegensatz zu den sonst völlig harmlosen Veränderungen der kleinen Milzgefäße. Mir scheinen in dem Engelschen wie Feitisschen Falle (bzw. seinen zwei Fällen) die Veränderungen der etwas größeren Arterien mit den Thrombenbildungen einen zu der gewöhnlichen Arteriolosklerose hinzukommenden, nicht unwesentlichen Punkt darzustellen, welcher zur Erklärung der hier so auffälligen Nekrosen heranzuziehen ist. Nicht unerwähnt lassen will ich im Hinblick auf den Fahrschen Standpunkt, daß in keinem der Fälle irgendein Verdacht für Syphilis vorlag und daß es sich in den drei zuletzt herangezogenen Fällen um etwas jüngere Leute handelte, was Fahr in seinem Sinne deuten kann, was ja aber auch sonst überhaupt bei den Fällen mit besonderer Hochgradigkeit und schneller Entwickelung der Arteriolenveränderung zutrifft (s. o.).

Und damit komme ich noch kurz darauf zurück, daß Fahr jetzt die Besonderheit seiner „malignen Sklerose" mit einer im Gegensatz zur sonstigen Arteriolosklerose stehenden Arteriolonekrose und Arteriolitis der Nierenarteriolen erklärt. In den letzgenannten Fällen, die noch zuerst, vor allem der von mir an letzter Stelle beschriebene Fall im Pankreas, an dergleichen hätten denken lassen, wies gleichzeitig aber gerade an den Nierenarteriolen nichts auf eine besondere Form der Veränderung hin. Ebensowenig, wie schon erwähnt, war dies auch bei den von mir in der letzten Zeit verfolgten fünf Fällen mit ausgesprochener Niereninsuffizienz — der Tod trat an Urämie ein — der Fall. Ich stimme völlig mit Aschoff (neueste Auflage seines Lehrbuches) überein, wenn er die neuerdings von Fahr seiner malignen Sklerose in einem großen Teil der Fälle zugrunde gelegte Annahme eines von der sonstigen Arteriolosklerose abweichenden nekrotisierenden und entzündlichen Prozesses an den Arteriolen der Niere mit ihren Folgen als eine „neue Form maligner Sklerose Fahrs" bezeichnet, die dann nicht mehr zu der Arteriolosklerose zu rechnen wäre. Fahr selbst trennt sie ja auch (vergleichbar der Mediannekrose größerer Arterien im Gegensatz zur gewöhnlichen Arteriosklerose) ab. Es wäre immerhin möglich, daß diese Form, da Fahr ja auch angibt, daß auch besonders hochgradige „gewöhnliche" Arteriolosklerose zu Urämie usw. führen kann, gerade mir und den anderen Autoren Löhlein, Aschoff usw.) nicht zu Gesicht gekommen wäre. Aber sonderbar wäre dies immerhin, wahrscheinlicher ist Gemeinsamkeit des Gesehenen, aber verschiedene Deutung. Wenn Aschoff meint, daß diese Bilder Fahrs dann „zu der Gruppe herdförmiger Glomerulitiden zu rechnen wären, bei denen die Miterkrankung der Gefäße be-

sonders hochgradig ist (Löhlein)", so ist dies wohl an sich annehmbar, aber für die hier in Frage stehenden Fälle kaum heranziehbar. Sie verlaufen doch klinisch verschieden, sind ätiologisch anders zu beurteilen, und Fahr hat ja gerade der Löhleinschen embolischen nichteitrigen Herdnephritis nahestehende Formen der „herdförmigen Nephritis" beschrieben, aber doch ganz anders gedeutet. In diesen Fällen sind doch auch die Arteriolen (im Gegensatz zu den Kapillarschlingen des Glomerulus) als ganz oder fast ganz intakt angegeben. Und ebenso liegt es bei den Tierversuchen mit Uran (besonders Bähr, Fahr), wie ich sie auch an der Hand der Experimente meiner Schüler Roth und Bloß verfolgen konnte. Hier und übrigens ebenso bei Spontannephritiden von Tieren, bei denen überhaupt herdförmige Nephritiden und auch Glomerulonephritiden häufiger als beim Menschen zu sein scheinen, treten ja der embolischen Herdnephritis ähnliche lokal nekrotisierende Glomerulusschlingenveränderungen mit ihren Folgen auf, aber die Arteriolen zeigen keine Veränderungen. Fahr schreibt auch bei Besprechung der von ihm aufgestellten Formen der „herdförmigen Glomerulonephritis" ausdrücklich, „klinisch gemeinsam ist allen Formen von herdförmiger Glomerulonephritis die Neigung zu Blutungen bei mangelnder Blutdrucksteigerung". Das letztere widerspricht doch direkt einem Hauptsymptom, auch der malignen Form der arteriolosklerotischen Schrumpfniere im Sinne Fahrs, und so glaube ich, daß eine derartige Identifizierung doch kaum möglich ist.

Trotz aller Schwierigkeiten morphologischer scharfer Scheidung zwischen zwei Formen der Nierenarteriolosklerose wäre aber Fahr in einer solchen Trennung unbedingt zuzustimmen, wenn es gelänge, durchgehende Verschiedenheit der ätiologischen Faktoren nachzuweisen. So legt denn auch jetzt Fahr hierauf ein Hauptgewicht. Wenn er (im Anschluß an Hering) schärfere Trennung der disponierenden Koeffizienten einerseits, der auslösenden andererseits verlangt, so geschieht dies sicher mit gutem Recht, scheint aber zunächst schwer durchführbar. Für die Arteriolosklerose an sich wird zumeist an dieselben Faktoren, die allgemein zur Atherosklerose herangezogen werden, gedacht, was schon, wie Fahr mit Recht bemerkt, das häufige Zusammentreffen beider wahrscheinlich macht. Besondere (eventuell familiäre) Disposition ist bei den Veränderungen der Arteriolen wohl ebenso wie bei denen der großen Gefäße, und vielleicht gerade in besonderem Maße bei den Formen, die bei jüngeren Individuen auftreten, ein wichtiger Faktor. Andererseits scheinen lokale Abnutzungsmomente funktioneller und besonders toxischer Natur (die Niere als Ausscheidungsorgan), die sich im Laufe des Lebens summieren, wichtig. Dann werden gewisse Gifte besonders herangezogen, so Blei (z. B. Löhlein), Nikotin, Alkohol. Wir (Hecht) haben, wie manche Kliniker zuvor, den Standpunkt vertreten, daß das Potatorium weniger auf dem Wege über die Plethora als auf toxische Art und Weise über die Nierenarteriolenveränderungen Hypertonie und Herzhypertrophie bewirke. Für seine spezielle maligne Form hat nun Fahr Blei und dann in der letzten Zeit ganz besonders Syphilis herangezogen, in Übereinstimmung mit einer Reihe älterer und neuerer, besonders klinischer Autoren, welche diese Ätiologie für die „genuine Schrumpfniere" betonten, wie auch neuerdings Schlayer unter seinen Fällen von Nierenarteriolosklerose, in einer Gruppe in jugendlicherem Alter, relativ häufig

eine Blei- und besonders syphilitische Ätiologie fand. Fahr nimmt unter 16 Fällen von maligner Sklerose 7mal Hinweise auf Lues an; in drei oder vier Fällen war dies sicher, bei den anderen aber wohl keineswegs beweisbar. Ebenso wie Aschoff-Rosenthal habe ich in meinen Fällen keine derartigen Anhaltspunkte gewonnen. Rosenthal fand unter 46 einfachen (benignen) Arteriolosklerosen einmal Hinweis auf Lues, zweimal auf Blei, viermal auf Alkohol, zweimal auf Nikotinabusus, aber gerade unter seinen sieben Fällen maligner Sklerose in keinem Anhaltspunkte für Bleivergiftung oder Syphilis. Letztere fand sich auch unter meinen früher mitgeteilten Fällen mit Urämie bei jüngeren Leuten nicht, und unter meinen jetzt neu gesammelten 60 Fällen von Arteriolosklerose fand sich zwar zweimal Syphilis, aber es waren dies keine Fälle, die man zur Fahrschen malignen Form rechnen konnte. Ich habe auch umgekehrt meine Sektionen von Syphilitikern mit Nierenveränderungen daraufhin durchgesehen; ich fand die verschiedensten Nierenaffektionen, teils wohl in Zusammenhang mit der syphilitischen Infektion, teils als zufälliges Zusammentreffen, aber ein Fall von Nephrocirrhosis arteriolosclerotica mit Niereninsuffizienzerscheinungen findet sich nicht darunter. Diese ätiologische Seite der Frage — sicherlich von besonderer Bedeutung — ist nach allem noch nicht sicher geklärt und muß an großem Material weiter verfolgt werden. Erst dann wird, wie einleitend kurz angedeutet, eine sichere Einteilung und Scheidung auch bei den Veränderungen der Arteriolen möglich sein.

Die Entstehungsweise der rechtsseitigen Herzdilatation.

Von Privatdozent **Dr. Eugen Kirch**, Assistent am Institut.
(Aus dem Pathologischen Institut zu Würzburg.
Direktor: Geheimer Hofrat Prof. M. B. Schmidt.)

(Mit 4 Abbildungen.)

In einer früheren Arbeit (3, vgl. auch 4) konnte ich zeigen, daß die von mir dort genau angegebene Methode der linearen Herzmessungen an der menschlichen Leiche, trotz mancherlei berechtigter prinzipieller Bedenken gegen ihre Anwendung, bei systematischer Durchführung speziell an den Ventrikelinnenwänden doch durchaus geeignet ist, über Größe und Gestalt der Herzhöhlen und ihrer verschiedenen Unterteile objektiven Aufschluß zu geben. Sie führte auch bereits zur Feststellung ganz gesetzmäßiger Verschiebungen der inneren Größenverhältnisse des Herzens, und zwar erstens in der Norm während des Lebensablaufs, zweitens bei kachektischer Atrophie, drittens bei linksseitiger Hypertrophie und viertens bei linksseitiger Dilatation ohne Klappenfehler.

So war es schon damals gelungen, die Entstehungsweise der linksseitigen Herzdilatation klarzustellen: Ihr erstes Stadium ist konstant charakterisiert durch eine isolierte Verlängerung und Verbreiterung der Ausflußbahn, d. h. des von Ventrikelspitze bis zur Aortenklappe reichenden und hauptsächlich von der Vorderwand gebildeten Abschnitts. Erst sekundär tritt eine entsprechende Dehnung der

Einflußbahn hinzu, d. h. des zwischen Mitralostium und Ventrikelspitze befindlichen und vorwiegend der Hinterwand angehörigen Teils. Dadurch kann sich schließlich die charakteristische Kugel- oder Kürbisform des Ventrikels ausbilden. Eine selbständige primäre Dehnung der Einflußbahn scheint nicht vorzukommen. Den Hauptanteil an der Dilatation haben in allen Stadien die infrapapillären Wandabschnitte, so daß ein beträchtliches „Emporsteigen" der Papillarmuskeln eintritt; bei der vollausgebildeten Dilatation erscheinen die Papillarmuskeln aber weniger nach oben als horizontal nach vorn bzw. hinten „verrutscht", da der Ventrikelspitzenraum sich hier bis zur Form einer flachen Schale verbreitert. Die Ringmuskulatur des Mitralostiums und ebenso der linke Vorhof können selbst bei voll ausgeprägter Dilatation des linken Ventrikels ganz unverändert sein und sind es meist auch. Das Aortenostium nimmt an der Dilatation niemals teil.

Es lag nun nahe, in Fortsetzung dieser Untersuchungen die entsprechenden, bisher noch unbekannten Verhältnisse bei der rechtsseitigen Herzdilatation ohne Klappenfehler zu prüfen. Im Folgenden soll daher die Frage untersucht werden: Lassen sich an Hand der linearen Herzmessungen etwaige Gesetzmäßigkeiten in der Entstehungsweise der rechtsseitigen Herzdilatation eruieren und gegebenenfalls diese sich mit der Entstehungsweise der linksseitigen Herzdilatation in Parallele setzen?

Mein einschlägiges Material umfaßt 30 Fälle mit den verschiedensten Graden einer rechtsseitigen Dilatation. 16 dieser Fälle sind bereits in meiner oben genannten früheren Arbeit mitaufgeführt worden (nämlich Untersuchung Nr. 63, 99, 59 unter den Normalherzen, Nr. 44 und 126 unter den hypertrophischen und Nr. 25, 115, 119, 41, 70, 37, 56, 34, 17, 111 und 85 unter den linksseitig dilatierten). Die übrigen 14 Fälle kommen hier neu hinzu.

Die nachfolgende Tabelle enthält die wichtigsten Messungsresultate der 30 Herzen, soweit sie den rechten Ventrikel samt dem zugehörigen Vorhof betreffen. In Klammern sind unter die einzelnen Maßzahlen jeweils die entsprechenden, aus meiner früheren Arbeit entnommenen Normalwerte des nämlichen Alters und Geschlechts zum Vergleich beigefügt.

Einige Vergleichszahlen müssen aber als davon etwas abweichend besonders erwähnt werden: In den Fällen Nr. 41 und 133 sind an Stelle der noch fehlenden weiblichen Normalzahlen die zugehörigen männlichen eingesetzt. Im Fall 17 ist lediglich das Normalherz Nr. 123, das ein gleichaltriges Mädchen betrifft, zum Vergleich herangezogen. Im Fall 111 stellen die beigegebenen Normalzahlen die aus den beiden Normalherzen Nr. 61 und 66, beides Kinder von 4 bzw. 6 Jahren, berechneten Mittelwerte dar.

Die letzte Rubrik der Tabelle bringt noch einige kurze Bemerkungen über die außer der rechtsseitigen Dilatation vorhandenen sonstigen wesentlichen Herzveränderungen. Eine etwa bestehende Hypertrophie oder Atrophie ist dann beim Vergleich mit den jeweils angegebenen Normalzahlen besonders zu beachten und kritisch in Rechnung zu ziehen. Ein Herzklappenfehler liegt, wie nochmals ausdrücklich bemerkt sei, in keinem der Fälle vor.

Die kritische Sichtung des Materials ließ es nun als zweckmäßig erscheinen, auch hier, wie früher bei der linksseitigen Dilatation, eine Einteilung in drei Gruppen vorzunehmen. Gruppe I umfaßt die ersten 11 Fälle, Gruppe II die folgenden 6 und Gruppe III die übrigen 13.

Tabelle. Dimensionen des rechten Herzens bei rechtsseitiger Dilatation.

Zugehörige Normalwerte zu Vergleichszwecken in Klammern beigefügt.

Gruppe	Untersuchungs-Nr.	Sekt.-Prot.-Nr.	Name abgekürzt	Alter in Jahren	Geschlecht	Einflussbahnlänge in mm	Ausflussbahnlänge in mm	Strombahnindex	Längendifferenz von Ein- und Ausflussbahn in mm	Trikuspidalostiumweite in mm	Längenweitenindex der Einflussbahn	Pulmonalostiumweite in mm	Längenweitenindex der Ausflussbahn	Ventrikelweite oben in mm	Ventrikelweite mitten in mm	Weite des Conus pulmon. mitten in mm	Weite des Conus pulmon. unten in mm	Absolute Länge des Conus pulmon. in mm	Relative Länge des Conus pulmon.	Vorhofsweite in mm	Bemerkungen (sonstige Herzveränderungen)
Gruppe 1	41	J. S. 160/18	Esch.	16	w.	58 (60,6)	97 (93,2)	0,60 (0,65)	39 (32,6)	106 (110,2)	0,55 (0,55)	70 (62,4)	1,39 (1,49)	183 (184,6)	108 (98,2)	84 (76,8)	105 (83,6)	27 (23,8)	0,28 (0,26)	126 (123,2)	Dilatation l., II. Stadium
	25	J. S. 85/18	Bts.	24	m.	70 (62,4)	118 (96,6)	0,59 (0,65)	48 (34,2)	114 (105,4)	0,61 (0,60)	76 (63,8)	1,55 (1,53)	189 (171,8)	131 (93,4)	94 (74,0)	128 (84,8)	28 (25,0)	0,24 (0,26)	116 (114,4)	Dilatation l., I. Stadium
	44	J. S. 70/18	Gll	25	m	59 (62,4)	106 (96,6)	0,56 (0,65)	47 (34,2)	105 (105,4)	0,56 (0,60)	57 (63,8)	1,86 (1,53)	172 (171,8)	102 (93,4)	74 (74,0)	94 (84,8)	26 (25,0)	0,25 (0,26)	119 (114,4)	Hypertrophie l.
	137	J. S. 95/22	Sa.	26	w.	56 (62,0)	93 (95,3)	0,60 (0,65)	37 (33,3)	107 (102,7)	0,52 (0,60)	55 (61,3)	1,69 (1,53)	181 (179,5)	99 (81,5)	72 (69,0)	90 (77,7)	26 (25,0)	0,28 (0,26)	116 (116,0)	Dilatation l., I. Stadium
	70	J. S. 331/18	Ri.	27	w.	50 (62,0)	93 (95,3)	0,54 (0,65)	43 (33,3)	108 (102,7)	0,46 (0,60)	62 (61,3)	1,50 (1,53)	199 (179,5)	129 (81,5)	91 (69,0)	102 (77,7)	30 (25,0)	0,32 (0,26)	126 (116,0)	Dilatation l., II. Stadium
	50	J. S. 46/18	H.	29	w.	64 (62,0)	100 (95,3)	0,64 (0,65)	36 (34,2)	103 (102,7)	0,62 (0,60)	61 (61,3)	1,64 (1,53)	179 (179,5)	85 (81,5)	98 (69,0)	103 (77,7)	27 (25,0)	0,27 (0,26)	117 (116,0)	
	115	J. S. 129/19	Dck.	32	m	57 (67,0)	106 (104,3)	0,54 (0,64)	49 (37,3)	106 (116,8)	0,54 (0,57)	62 (69,7)	1,71 (1,47)	207 (197,8)	117 (102,4)	91 (83,2)	101 (88,8)	28 (27,8)	0,26 (0,27)	112 (124,8)	Dilatation l., I. Stadium
	126	J. S. 223/19	Wb.	35	m.	71 (67,0)	116 (104,3)	0,61 (0,64)	45 (37,3)	107 (116,8)	0,66 (0,57)	65 (69,7)	1,78 (1,47)	189 (197,8)	93 (102,4)	91 (83,2)	97 (88,8)	28 (27,8)	0,24 (0,27)	126 (124,8)	Hypertrophie l.
	21	J. S. 81/18	Wey.	46	m.	59 (62,7)	108 (102,0)	0,55 (0,61)	49 (39,3)	115 (111,9)	0,51 (0,56)	70 (69,7)	1,54 (1,46)	193 (191,6)	104 (92,1)	86 (80,7)	107 (83,7)	30 (30,8)	0,28 (0,30)	127 (126,6)	Atrophie
	63	J. S. 398/18	Goe	72	m.	54 (61,0)	92 (99,0)	0,59 (0,60)	38 (38,0)	114 (118,0)	0,47 (0,50)	67 (83,0)	1,37 (1,15)	190 (198,0)	96 (105,0)	79 (84,0)	84 (90,0)	35 (30,0)	0,38 (0,36)	143 (138,5)	Etwas klein, sonst normal
	119	Fr. S. 48/18	L.	74	w.	60 (54,0)	106 (95,0)	0,57 (0,60)	46 (41,0)	113 (114,0)	0,53 (0,50)	68 (85,0)	1,56 (1,15)	178 (206,0)	96 (79,0)	75 (75,0)	84 (75,0)	33 (40,0)	0,31 (0,36)	127 (152,0)	Dilatation l., I. Stadium
Gruppe 2	37	J. S. 128/18	Wt.	23	m.	66 (62,4)	103 (96,6)	0,64 (0,65)	37 (34,2)	99 (105,4)	0,67 (0,60)	67 (63,8)	1,54 (1,53)	178 (171,8)	116 (93,4)	93 (74,0)	104 (84,8)	26 (25,0)	0,25 (0,26)	114 (114,4)	Dilatation l., II. Stadium
	43	J. S. 152/18	Fh.	34	w.	63 (56,5)	96 (88,0)	0,66 (0,64)	33 (31,5)	99 (102,0)	0,64 (0,57)	61 (63,5)	1,57 (1,47)	177 (161,5)	115 (91,0)	87 (77,5)	112 (83,0)	27 (26,5)	0,28 (0,27)	128 (118,5)	
	34	J. S. 77/18	Hei.	37	m.	63 (67,0)	102 (104,3)	0,62 (0,64)	39 (37,3)	112 (116,8)	0,56 (0,57)	67 (69,7)	1,52 (1,47)	179 (197,8)	122 (102,4)	84 (83,2)	98 (88,8)	26 (27,8)	0,25 (0,27)	129 (124,8)	Geringe Atrophie Dilatat. l., III. St.
	89	J. S. 518/17	Kl.	41	m.	60 (62,7)	99 (102,0)	0,61 (0,61)	39 (39,3)	126 (111,9)	0,48 (0,56)	72 (69,7)	1,38 (1,46)	218 (191,6)	128 (92,1)	105 (80,7)	124 (83,7)	30 (30,8)	0,30 (0,30)	145 (126,6)	
	99	J. S. 63/19	Kö	51	m.	66 (61,0)	102 (101,0)	0,65 (0,61)	36 (40,0)	107 (108,0)	0,62 (0,56)	70 (60,5)	1,46 (1,67)	184 (179,5)	117 (97,0)	96 (67,0)	104 (68,5)	27 (32,0)	0,26 (0,32)	120 (131,3)	
	131	J. S. 288/22	P.	73	m.	73 (61,0)	126 (99,0)	0,58 (0,60)	53 (38,0)	136 (118,0)	0,54 (0,50)	108 (83,0)	1,17 (1,15)	239 (198,0)	147 (105,0)	112 (84,0)	126 (90,0)	42 (30,0)	0,33 (0,36)	145 (138,5)	Etwas Hypertrophie beiderseits

Gruppe 3

Untersuchungs-Nr.	Sekt.-Prot.-Nr.	Name abgekürzt	Alter in Jahren	Geschlecht	Einflussbahnlänge in mm	Ausflussbahnlänge in mm	Strombahnindex	Längendifferenz von Ein- und Ausflussbahn in mm	Trikuspidalostiumweite in mm	Längenweitenindex der Einflussbahn	Pulmonalostiumweite in mm	Längenweitenindex der Ausflussbahn	Ventrikelweite oben in mm	Ventrikelweite mitten in mm	Weite des Conus pulmon. mitten in mm	Weite des Conus pulmon. unten in mm	Absolute Länge des Conus pulmon. in mm	Relative Länge des Conus pulmon.	Vorhofsweite in mm	Bemerkungen (sonstige Herzveränderungen)
17	J. S. 37|18	Seu.	2/3	w.	51 (27,0)	67 (40,0)	0,76 (0,68)	16 (13,0)	38 (44,0)	1,34 (0,61)	32 (29,0)	2,09 (1,38)	79 (73,0)	68 (39,0)	51 (32,0)	62 (35,0)	15 (11,0)	0,22 (0,26)	45 (48,0)	Dilatation l., III. St. Beiders. Hypertrophie
68	Fr. S. 21|18	G.	1½	w.	34 (31,5)	47 (46,5)	0,72 (0,69)	13 (15,0)	49 (49,5)	0,67 (0,63)	35 (31,0)	1,34 (1,34)	96 (84,5)	66 (52,5)	47 (39,0)	51 (44,5)	12 (12,5)	0,26 (0,26)	59 (62,0)	
111	J. S. 126|19	Or.	5	w.	51 (36,5)	72 (53,0)	0,71 (0,69)	21 (16,5)	75 (59,5)	0,68 (0,61)	45 (38,0)	1,60 (1,39)	139 (103,5)	87 (68,0)	64 (51,0)	79 (57,5)	17 (15,5)	0,24 (0,26)	86 (84,0)	Dilatation l., III. Stadium
128	J. S. 347|19	Sch.	23	m.	75 (62,4)	114 (96,6)	0,66 (0,65)	39 (34,2)	100 (105,4)	0,75 (0,60)	53 (63,8)	2,15 (1,53)	194 (171,8)	126 (93,4)	85 (74,0)	100 (84,8)	29 (25,0)	0,25 (0,26)	121 (114,4)	
56	J. S. 13|18	Ru.	24	m.	81 (62,4)	121 (96,6)	0,67 (0,65)	40 (34,2)	111 (105,4)	0,73 (0,60)	62 (63,8)	1,95 (1,53)	220 (171,8)	153 (93,4)	112 (74,0)	120 (84,8)	27 (25,0)	0,22 (0,26)	145 (114,4)	Dilatation l., II. St. Hypertrophie l.,
129	J. S. 211|19	Pw.	25	m.	64 (62,4)	95 (96,6)	0,67 (0,65)	31 (34,2)	102 (105,4)	0,63 (0,60)	62 (63,8)	1,53 (1,53)	193 (171,8)	161 (93,4)	95 (74,0)	111 (84,8)	28 (25,0)	0,28 (0,26)	120 (114,4)	Hypertrophie r.
136	J. S. 332|19	At.	28	m.	88 (62,4)	124 (96,6)	0,71 (0,65)	36 (34,2)	109 (105,4)	0,81 (0,60)	70 (63,8)	1,77 (1,53)	196 (171,8)	162 (93,4)	94 (74,0)	111 (84,8)	27 (25,0)	0,22 (0,26)	128 (114,4)	Hypertrophie r.
140	J. S. 404|22	Ku.	31	m	82 (67,0)	119 (104,3)	0,69 (0,64)	37 (37,3)	106 (116,8)	0,77 (0,57)	69 (69,7)	1,72 (1,47)	193 (197,8)	146 (102,4)	88 (83,2)	104 (88,8)	32 (27,8)	0,27 (0,27)	115 (124,8)	Hypertrophie r.
132	J. S. 243|22	B.	45	m.	101 (62,7)	131 (102,0)	0,77 (0,61)	30 (39,3)	124 (111,9)	0,81 (0,56)	65 (69,7)	2,02 (1,46)	220 (191,6)	134 (92,1)	97 (80,7)	119 (83,7)	31 (30,8)	0,24 (0,30)	160 (126,6)	Hypertrophie beiderseits
133	Fr. S. 24|18	Oe.	53	w.	77 (61,0)	116 (101,0)	0,66 (0,61)	39 (40,0)	111 (108,0)	0,69 (0,56)	82 (60,5)	1,41 (1,67)	214 (179,5)	131 (97,0)	95 (67,0)	109 (68,5)	32 (32,0)	0,28 (0,32)	144 (131,3)	Hypertrophie r.
85	Fr. S. 3|18	Wf.	75	m.	77 (61,0)	123 (99,0)	0,63 (0,60)	46 (38,0)	139 (118,0)	0,55 (0,50)	80 (83,0)	1,54 (1,15)	225 (198,0)	120 (105,0)	98 (84,0)	103 (90,0)	41 (30,0)	0,33 (0,36)	166 (138,5)	Hypertrophie l.; Dilatation l., III. Stadium.
141	Fr. S. 43|19	Rb.	76	w.	65 (54,0)	102 (95,0)	0,64 (0,60)	37 (41,0)	109 (114,0)	0,60 (0,50)	76 (85,0)	1,34 (1,15)	191 (206,0)	139 (79,0)	86 (75,0)	105 (75,0)	32 (40,0)	0,31 (0,36)	129 (152,0)	
59	J. S. 368|18	Fu.	85	w.	57 (52,0)	84 (87,0)	0,68 (0,61)	27 (35,0)	101 (130,0)	0,56 (0,44)	67 (80,0)	1,25 (1,14)	177 (200,0)	108 (92,0)	84 (76,0)	92 (72,0)	28 (31,0)	0,30 (0,36)	121 (138,0)	

Betrachten wir an Hand dieser Tabelle zunächst die 11 Herzen der ersten Gruppe, so liegt hier das Charakteristische in einer isolierten Dehnung der Ausflußbahn des rechten Ventrikels, während seine Einflußbahn ganz unverändert ist. Die letztere entspricht ja dem Abschnitt vom Trikuspidalostium bis zur Ventrikelspitze und gehört vorwiegend der Hinterwand des Ventrikels an, während die in den vorliegenden 11 Fällen gedehnte Ausflußbahn von der Ventrikelspitze bis zum Pulmonalostium sich erstreckt und in der Hauptsache von Ventrikelvorderwand und Conus pulmonalis gebildet wird. Diese isolierte Dehnung macht sich einerseits in einer Verlängerung und andererseits in einer Verbreiterung der Ausflußbahn bemerkbar.

Die Verlängerung der Ausflußbahn ist aus der Tabelle leicht ersichtlich, und zwar ergibt sie sich in 8 von den 11 Fällen ohne weiteres aus den gegenüber der Norm erhöhten absoluten Werten für die Ausflußbahnlänge; wenn in den übrigen 3 Fällen (Nr. 137, 70 und 63) die Ausflußbahnlänge hinter der Norm etwas zurückbleibt, so liegt das an der relativen Kleinheit dieser Herzen und somit aller ihrer einzelnen Zahlenwerte. Im Gegensatz dazu ist die Einflußbahnlänge ungefähr der Norm entsprechend, meist sogar etwas kleiner. Einen sicheren Beweis für die Verlängerung der Ausflußbahn gegenüber der unveränderten Einflußbahn bietet aber die Verkleinerung des Strombahnindex, d. h. des Verhältnisses von Einflußbahnlänge zur Ausflußbahnlänge. In der Norm zeigt dieser Strombahnindex, wie ich in meiner ersten Arbeit zahlen- und kurvenmäßig darlegen konnte, eine gewisse Konstanz mit nur ziemlich geringen Schwankungen, nämlich bis etwa zum 30. Lebensjahre um 0,65 herum, um von da ab bis ins höchste Alter hinein langsam auf etwa 0,60 abzunehmen. Bei der vorliegenden ersten Gruppe der Dilatationsfälle ist die Verkleinerung des Strombahnindex ausnahmslos vorhanden, mehrfach sogar recht auffallend (z. B. bei Nr. 70 Ri. 0,54 gegenüber 0,65 der Norm). Es resultieren auf diese Weise so niedrige Werte dafür, wie wir sie normalerweise gar nicht kennen; bei meinen Normalherzen beobachtete ich bisher als Minimum 0,57, während hier 4 von den 11 Fällen Werte von 0,54 bzw. 0,55 und 0,56 aufweisen und als Maximum in dieser Gruppe nur 0,64 zu verzeichnen ist. Berechnet man aus den 11 Fällen dieser Gruppe den Mittelwert für den Strombahnindex und ebenso denjenigen für die jeweils vergleichsweise angegebenen Normalzahlen, so ergibt sich 0,58 für unsere dilatierten Herzen gegenüber 0,64 für die normalen, also ein deutlicher Unterschied. Ebenso ist die Vergrößerung der Ausflußbahn noch aus der vermehrten Längendifferenz von Ein- und Ausflußbahn zu entnehmen; im Durchschnitt erhalten wir hierfür 43,4 mm anstatt 35,9 der Kontrollwerte, und auch schon in den Einzelzahlen tritt diese Differenzvermehrung durchweg unverkennbar hervor.

Die Verbreiterung der Ausflußbahn tritt zahlenmäßig vor allem in erhöhten Werten für die mitten und unten gemessene Weite des Conus pulmonalis deutlich in Erscheinung, besonders dann, wenn man die untere Konusweite mit der Weite des zugehörigen Pulmonalostiums vergleicht und diesen beiden Weitenzahlen die entsprechenden Normalwerte gegenüberstellt. Beispielsweise sehen wir hier bei Nr. 50 H. eine Erweiterung des Konus unten von normalerweise 77,7 auf 103 mm, wohingegen das Pulmonalostium mit 61 mm genau der Norm entspricht. Im Durchschnitt ergibt sich hier für die Konusweite mitten 85,0 mm anstatt 76,2 mm normalerweise und unten 99,6 mm anstatt 83,0.

Aber nicht allein der eigentliche Conus pulmonalis läßt eine Verbreiterung erkennen, sondern es nimmt auch der weiter unterhalb hiervon gelegene und ebenfalls noch zur Ausflußbahn gehörige Abschnitt der Ventrikelvorderwand daran teil. Dies macht sich dadurch geltend, daß die in mittlerer Höhe linear gemessene Weite des rechten Ventrikels hier im allgemeinen gegenüber der Norm vermehrt ist; diese Vermehrung kann indes nur ziemlich geringe Grade aufweisen, da ja die Hinterwand die Verbreiterung nicht mitmacht. Es lassen denn auch sämtliche Fälle außer zweien (Nr. 126 Wb. und Nr. 63 Goe.) leicht bis mäßig erhöhte Werte für die Ventrikelweite mitten erkennen. Dementsprechend ist auch der aus unsern vorliegenden 11 Herzen für diese Weite berechnete Durchschnittswert von 105,5 mm deutlich größer als der analoge Mittelwert von 91,9 mm für die jeweils zugehörigen normalen Vergleichsherzen.

Wenden wir uns nunmehr zur zweiten Gruppe, so sehen wir zunächst wiederum eine gleiche Dehnung der Ausflußbahn wie vorher bei der ersten Gruppe; eine gewisse Verlängerung der Ausflußbahn und vor allem eine starke Erweiterung des Conus pulmonalis sind aus den Zahlen der Tabelle leicht herauszulesen. So beträgt im Durchschnitt die Konusweite mitten hier 96,2 mm gegen 77,7 mm der Norm und unten 111,3 gegen 83,1. Charakteristisch für diese Gruppe ist es aber, daß zu der Dehnung der Ausflußbahn noch eine solche der Einflußbahn mäßigen Grades hinzukommt.

Ergab bei der ersten Gruppe die Messung der Einflußbahnlänge Werte, die im Durchschnitt sogar noch etwas hinter der Norm zurückblieben, so ist in der zweiten Gruppe eine leichte Vergrößerung gegenüber der Norm unverkennbar. Sie tritt unter Berücksichtigung der relativen Kleinheit der Herzen Nr. 34 und 39 schon in den Einzelwerten für die Einflußbahnlänge hervor, besser wohl noch in den berechneten Durchschnittswerten mit 65,1 gegen 61,8 mm der Norm, am deutlichsten aber in dem Wiederanstieg des in Gruppe I verminderten Strombahnindex zur ungefähren Norm. Im einzelnen sehen wir hier nur geringe Abweichungen des Strombahnindex von den zugehörigen Vergleichswerten, und im Mittel decken sich beide genau miteinander, nämlich mit 0,63. Dementsprechend ist auch die Längendifferenz von Ein- und Ausflußbahn wieder kleiner geworden, ist aber hier im Durchschnitt mit 39,5 mm doch noch etwas größer als die zugehörige Norm mit 36,7.

Noch mehr als in einer Verlängerung äußert sich die Dehnung der Einflußbahn in einer Verbreiterung der Hinterwand des Ventrikels. Es nehmen also hier Vorder- und Hinterwand an der Verbreiterung teil, und das erkennen wir zahlenmäßig an einem gegenüber der Gruppe I noch stärkeren Anschwellen der Zahlenwerte für die Ventrikelweite mitten. Das ist ohne weiteres an allen einschlägigen Einzelwerten festzustellen, und im Mittel erhalten wir 124,2 mm gegenüber 96,8 der zugehörigen Norm.

Die dritte Gruppe unseres Materials zeigt nun die schon in der zweiten Gruppe gefundene Dehnung der Einflußbahn in noch viel höherem Maße und im übrigen wieder die aus der Tabelle leicht ersichtliche gleiche Dehnung der Ausflußbahn wie die beiden ersten Gruppen (Konusweite mitten im Durchschnitt hier 84,3 mm anstatt 68,0, Konusweite unten 97,4 anstatt 73,4). Diese Gruppe ist also charakterisiert durch starke Dehnung der Ein- und Ausflußbahn, d. h. des gesamten Ventrikels.

Die Einflußbahnlänge der einzelnen Herzen ergibt hier ausnahmslos zu große Werte, zum Teil sogar eine ganz beträchtliche Vergrößerung, z. B. bei Nr. 17 Seu. von normalerweise 27,0 auf 51 mm und bei Nr. 132 B. von 62,7 auf 101 mm. Diese Verlängerung der Einflußbahn ist relativ noch größer als diejenige der Ausflußbahn, und daher ist der Strombahnindex hier durchweg erhöht. In einigen Fällen ist diese Erhöhung sehr auffallend, so bei 132 B., wo der Strombahnindex auf 0,77 gegenüber 0,61 der zugehörigen Norm sich beziffert. Bei Berechnung des Durchschnitts aus unsern 13 dilatierten Herzen dieser Gruppe erhalten wir 0,69, aus den entsprechenden Vergleichszahlen dagegen nur 0,64. Bemerkenswert ist es nun, daß hier die Längendifferenz von Ein- und Ausflußbahn wieder zur Norm zurückgekehrt ist; der Mittelwert mit 31,7 deckt sich genau mit demjenigen der zugehörigen Norm. Es ist demnach das Trikuspidalostium absolut ebenso nahe dem Pulmonalostium wie beim gesunden Herzen, in Anbetracht der gesamten Ventrikelvergrößerung jedoch dem Pulmonalostium relativ näher gerückt, und das entspricht auch dem vergrößerten Strombahnindex.

Die ausgesprochene Verbreiterung von Ein- und Ausflußbahn äußert sich in einem erheblichen Anstieg der für die Ventrikelweite mitten gefundenen Werte. Sämtliche 13 Fälle lassen dies erkennen, einige wieder in besonders hohem Maße, so Nr. 17 Seu. mit 68 mm gegenüber 39,0 der Norm sowie Nr. 136 At. und 129 Pw. mit 162 bzw. 161 gegenüber 93,4 mm. Die Berechnung des Gesamtdurchschnitts ergibt hier 123,2 mm anstatt 85,3 der zugehörigen Norm.

Betrachten wir jetzt für die drei Gruppen im Zusammenhange die Weitenverhältnisse der Ostien, so sehen wir sowohl für das Trikuspidalostium als auch für das Pulmonalostium zwar gewisse Schwankungen nach oben und nach unten, im allgemeinen aber keine wesentliche Veränderung.

Am besten zeigen uns das wieder die Durchschnittwerte; diese betragen für das Trikuspidalostium

in Gruppe I: 108,9 anstatt 109,7 mm,
in Gruppe II: 113,2 anstatt 110,4 mm,
in Gruppe III: 98,0 anstatt 97,2 mm,

und für das Pulmonalostium:

in Gruppe I: 64,8 anstatt 68,3 mm,
in Gruppe II: 74,2 anstatt 68,4 mm,
in Gruppe III: 61,4 anstatt 61,6 mm.

Es weist also nur das Pulmonalostium in Gruppe II eine wesentliche Erweiterung gegenüber der Norm auf, und das liegt vorwiegend an dem einen Fall Nr. 131 P., bei dem eigentümlicherweise eine Vermehrung der Pulmonalostiumweite um 25 mm vorliegt; würde diese nur 6 Fälle umfassende Gruppe größer sein, so würde wohl auch hier ein besserer Ausgleich zwischen dilatierten und normalen Herzen resultieren. Da im übrigen die durchschnittlichen Vergleichszahlen weitgehende Ähnlichkeit zeigen, ja sich teilweise fast decken, so darf wohl daraus geschlossen werden, daß Trikuspidal- und Pulmonalostium an der rechtsseitigen Dilatation nicht notwendig teilnehmen, vielmehr hierbei im allgemeinen unveränderte Weite aufweisen. Bezüglich des Trikuspidalostiums seien einzelne, hiervon etwas abweichende Befunde in Gruppe II und III weiter unten noch erörtert.

Durch diese Feststellung gewinnt die Berechnung des Längen-Weiten-Index der Einflußbahn bzw. der Ausflußbahn Bedeutung. Wie früher dargelegt, verstehe ich darunter das Verhältnis von Länge der rechten Einflußbahn zur Weite des Trikuspidalostiums, bzw. von Länge der rechten Ausflußbahn zur Weite des Pulmonalostiums. Wenn nun die Weite des Trikuspidal- und des Pulmonalostiums durch die rechtsseitige Dilatation im allgemeinen nicht beeinflußt wird, so ist zu erwarten, daß der Längen-Weiten-Index der Einflußbahn bei den Herzen der vorliegenden Gruppe I unverändert, jedenfalls nicht vergrößert ist, daß er in Gruppe II dagegen ein mäßiges und in Gruppe III ein starkes Ansteigen gegenüber der Norm aufweist, während der Längen-Weiten-Index der Ausflußbahn in allen 3 Gruppen etwas größer als in der Norm sein muß. Ein Blick auf die einschlägigen Werte in der Tabelle bestätigt dies denn auch: Im Mittel beträgt der Längen-Weiten-Index der Einflußbahn in Gruppe I 0,55 gegenüber 0,57 der Kontrollwerte, in Gruppe II aber schon 0,59 gegenüber 0,56, in Gruppe III sogar 0,74 gegenüber 0,57, also eine beträchtliche Zunahme von Gruppe zu Gruppe; der Längen-Weiten-Index der Ausflußbahn beziffert sich im Mittel in Gruppe I auf 1,60 gegenüber 1,44, in Gruppe III auf 1,67 gegenüber 1,41, und nur in Gruppe II bleibt dieser Index im Durchschnitt mit 1,44 minimal gegen die mittlere Vergleichszahl 1,46 zurück, was aber bei der Kleinheit dieser Gruppe wohl nur auf Zufälligkeiten zurückzuführen sein dürfte (speziell der Fall 99 Kö. mit einem Index von 1,46 gegenüber 1,67 der Norm drückt hier den Durchschnittswert stark nach unten). Hiervon abgesehen, finden demnach unsere obigen Längenbestimmungen von Ein- und Ausflußbahn durchweg eine weitere Stütze.

Es erübrigt noch eine kurze Besprechung der oberen Ventrikelweite rechts, deren Messung in einer etwas komplizierten Weise durch Trikuspidal- und Pulmonalostium zugleich hindurch führt (vgl. die in der früheren Arbeit angegebene Technik). Maßgebend für diese obere Ventrikelweite sind mehrere Faktoren, vor allem die Weite der beiden Ostien; da diese aber nach unsern obigen Feststellungen im allgemeinen unverändert bleibt, so scheidet sie hier für etwaige Veränderungen der oberen Ventrikelweite wohl aus. Weiterhin kommt der Höhenabstand zwischen Pulmonal- und Trikuspidalostium in Betracht, doch tritt dieser Einfluß praktisch nicht so sehr hervor. Von wesentlicher Bedeutung ist dagegen bei der Art der Messung die jeweilige Breite der Ventrikelhinterwand samt derjenigen der Kammerscheidewand, während die Breite der zugehörigen Vorderwand hierfür nur eine ganz geringe Rolle spielt. Daher ist zu erwarten, daß die obere Ventrikelweite der in Gruppe I befindlichen Herzen,

deren Hinterwand ja unverändert ist, auch von der Norm nicht sonderlich abweicht, daß dagegen in Gruppe II und noch mehr in Gruppe III ein Ansteigen der oberen Ventrikelweite nachzuweisen ist, entsprechend der zunehmenden Verbreiterung der Hinterwand und im Zusammenhang damit auch der Kammerscheidewand, wie hier bereits vorweg gesagt sei. Tatsächlich sprechen unsere Messungsergebnisse in diesem Sinne: die Berechnung der Durchschnittswerte ergibt für Gruppe I eine fast genaue Übereinstimmung mit den Kontrollzahlen, nämlich 187,3 bzw. 187,1 mm, für Gruppe II dagegen 195,8 anstatt 183,4 mm und für Gruppe III 179,8 anstatt 163.2 mm. So bilden auch diese Messungen eine gute Bestätigung der vorherigen und der daraus gezogenen Schlußfolgerungen.

Überblicken wir die Gesamtheit unserer bisher dargelegten Ergebnisse linearer Herzmessung bei rechtsseitiger Dilatation, so erkennen wir in jeder der drei Gruppen eine graduelle und zeitliche Steigerung der vorhergehenden: Die erste Gruppe stellt das erste Stadium der rechtsseitigen Ventrikeldilatation dar, sie ist durch eine isolierte Dilatation der Ausflußbahn bei unveränderter Einflußbahn charakterisiert; im zweiten Stadium (Gruppe II) kommt eine gewisse Mitbeteiligung der Einflußbahn hinzu, und im dritten Stadium (Gruppe III) hat auch die Einflußbahn, wie schon vorher die Ausflußbahn, die volle Ausbildung ihrer Dilatation erreicht; die Dilatation des Gesamtventrikels ist also perfekt. Im einzelnen zeigen unsere drei Gruppen auch noch alle Übergänge untereinander, und es weist die erste Gruppe alle möglichen Grade von Dehnung der Ausflußbahn auf, von Beginn der Dehnung aus dem normalen Zustand bis zu ihrer völligen Ausbildung. Auch außer den vorliegenden 30 systematisch untersuchten Herzen fand ich bei Sektionen noch vielfach Herzen mit leichter Dilatation der rechtsseitigen Ventrikelausflußbahn, leichte Grade sogar ziemlich häufig; es gibt eben auch hier fließende Übergänge von der Norm bis zur deutlich erkennbaren Dilatation. Im Gegensatz dazu sah ich niemals einen Fall mit isolierter Dilatation der Einflußbahn, nicht einmal geringe Grade einer solchen. Die vorliegenden Messungen stimmen damit ja völlig überein. Ich glaube daher zu dem Schlusse berechtigt zu sein: Eine Dehnung der rechtsseitigen Einflußbahn kommt für sich allein nicht vor, sie ist stets nur im Anschluß an eine bereits bestehende Dehnung der Ausflußbahn zu beobachten.

Vergleichen wir nun mit diesen Feststellungen unsere früheren Untersuchungsergebnisse über die Dilatation des linken Herzens, so sehen wir in der Entstehungsweise der Dilatation eine prinzipiell vollkommene Übereinstimmung beider Ventrikel miteinander: Bei beiden dehnt sich zunächst die Ausflußbahn, was am besten seinen Ausdruck in der deutlichen Verkleinerung des Strombahnindex findet, dann kommt mehr und mehr eine gleichartige Dehnung der Einflußbahn hinzu, so daß der Strombahnindex wieder zur Norm ansteigt und schließlich sogar viel zu groß wird; eine isolierte Dehnung der Einflußbahn kommt bei beiden Ventrikeln nicht vor; bei beiden werden durch die Dilatation die zugehörigen Ostien nicht notwendig beeinflußt, vielmehr bleibt deren Weite in der Regel unverändert.

Für die linksseitige Dilatation hatte ich seinerzeit diese durch Messungen gefundenen Verhältnisse auch an einigen Abbildungen demonstrieren können. Besonders schön traten die Größenveränderungen von Ein- und Ausflußbahn in den verschiedenen Dilatationsstadien an der isolierten Kammerscheidewand bei Betrachtung von links her hervor, also nach Abpräparierung von Vorder- und Hinterwand des linken

Ventrikels. Man sah auf diese Weise, wie im ersten Stadium mit der Verlängerung der Ausflußbahn auch der vordere Septumrand entsprechend höher wird und das Aortenostium damit abnorm weit über das Mitralostium hinaus nach oben rückt. Im zweiten Stadium beginnt dann auch der hintere Septumrand mit der Einflußbahn sich zu verlängern, und im dritten Stadium ist dieser derart gedehnt, daß jetzt Mitralostium und Aortenostium ganz nahe aneinander gerückt sind, relativ näher als in der Norm. Gleichzeitig nimmt von einem Stadium zum andern die Breite des Kammerseptums zu, und Hand in Hand damit wird seine Spitze stumpfer und abgerundeter.

Bei der rechtsseitigen Dilatation kann man nun ganz analoge Verhältnisse beobachten. Auch hier wird im ersten Stadium, bei Betrachtung der isolierten Kammerscheidewand von rechts her, der zur Ausflußbahn gehörige vordere Septumrand wesentlich verlängert sein, das Pulmonalostium ungewöhnlich weit über das Trikuspidalostium „emporgestiegen" sein. Im zweiten Stadium kommt wieder eine Dehnung des hinteren Septumrandes hinzu, entsprechend der nun einsetzenden Einflußbahndehnung. Im dritten Stadium ist diese Verlängerung des hinteren Septumrandes ebenfalls voll ausgebildet, das Trikuspidalostium hat sich damit dem Pulmonalostium wieder sehr genähert, relativ mehr als in der Norm. Außerdem ist auch hier das ganze Septum mit zunehmender Ventrikeldilatation wesentlich breiter und seine untere Spitze stumpfer geworden.



Abb. 1. Normale Kammerscheidewand eines 32jähr. Mannes (Untersuchung Nr. 94, Aen.) (³/₄ natürlicher Größe.)

Diese Verhältnisse sind gut ersichtlich aus den folgenden Abbildungen 1—4, die je ein von rechts her betrachtetes Kammerseptum darstellen.[1]) Das erste Bild entspricht der Norm bei einem 32jährigen Manne (Unters. Nr. 94 Aen.), das zweite dem ersten Stadium der rechtsseitigen Dilatation bei einem ebenso alten Manne (Unters. Nr. 115 Dck.), das dritte dem zweiten Stadium (Unters. Nr. 131, 73jähr. Mann P.), das vierte endlich dem dritten Stadium (Unters. Nr. 132, 45jähr. Mann B.). Man beachte dabei auch den ganz charakteristischen Wechsel in der Stellung des Scheidewandsegels der Trikuspidalis: In der Norm steigt dieses Segel von hinten nach vorne zu (in den Abbildungen also von links nach rechts) leicht an, bei isolierter Dilatation der Ausflußbahn zeigt es einen ganz steilen Anstieg, bei hinzukommender Einflußbahndehnung wird sein Verlauf

[1]) Die Zeichnungen wurden sämtlich von Herrn Universitätszeichner W. Freytag ausgeführt.

wieder flacher, um schließlich bei ausgeprägter Dilatation des ganzen Ventrikels kaum noch anzusteigen, vielmehr fast horizontal zu verlaufen.

So geben uns die beiden Seiten der Kammerscheidewand ein getreues Abbild der in den zugehörigen Ventrikeln sich abspielenden Weitenveränderungen.

Es muß nunmehr noch die Weite des rechten Vorhofes bei rechtsseitiger Ventrikeldilatation besonders besprochen und den analogen linksseitigen Verhältnissen gegenübergestellt werden. Schon normalerweise sehen wir in der Weite des rechten Vorhofes ziemlich große Schwankungen, die z. T. bedingt sind durch äußere Momente (speziell durch die gerade hier hervortretende Schwierigkeit einer stets gleichartigen Methodik), z. T. durch innere Einflüsse individueller und funktioneller Art. Berücksichtigen wir dies bei Prüfung unserer für die dilatierten Herzen erhobenen Befunde, so sind wir überrascht, eine wie weitgehende Übereinstimmung mit der Norm wir hier im einzelnen finden, speziell in der ersten Gruppe, und wie relativ gering die Abweichungen davon im allgemeinen auch in den beiden anderen Gruppen sind.

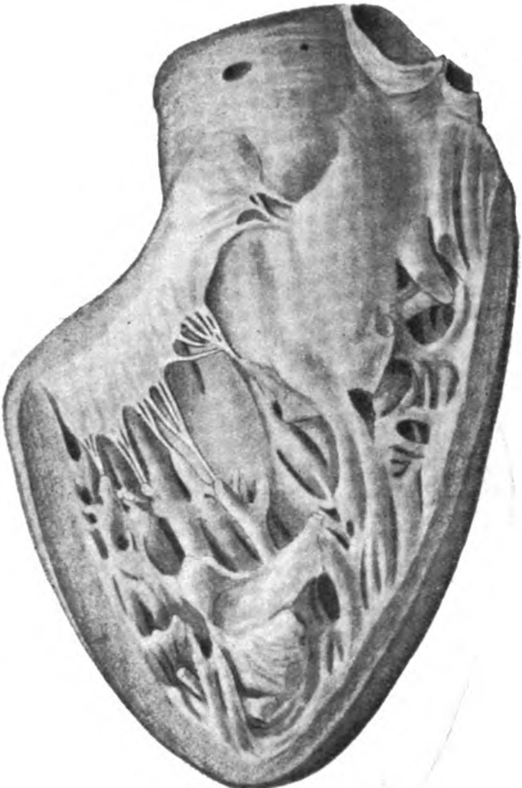


Abb. 2. Kammerscheidewand bei Dilatation des rechten Ventrikels im ersten Stadium. (Untersuchung Nr. 115, Dck., 32 Jahre alt.) (Natürl. Größe.)

Im Durchschnitt erhalten wir für Gruppe I 123,2 mm gegen 124,2 der Vergleichswerte, für Gruppe II 130,2 mm gegen 125,7, für Gruppe III 116,8 gegen 112,1. Gruppe I zeigt also eine fast völlige Übereinstimmung mit der Norm, Gruppe II und ebenso III eine geringe Vergrößerung im Vergleich zur Norm. Letzteres ist darauf zurückzuführen, daß zwar die Mehrzahl der Fälle in den beiden Gruppen II und III gar keine oder nur eine minimale Vermehrung der Vorhofsweite erkennen lassen, einzelne der hierhergehörigen Herzen dagegen eine etwas stärkere, über die Variationsbreite hinausgehende Erweiterung aufweisen, so daß die Durchschnittszahlen entsprechend leicht erhöht werden. (Diese vermehrte Vorhofsweite finden wir in den Fällen Nr. 39 Kl. mit 145 mm anstatt 126,6, Nr. 56 Ru. mit 145 mm anstatt 114,4, Nr. 132 B. mit 160 anstatt 126,6 und Nr. 85 Wf. mit 166 mm anstatt 138,5). Es ist nun sehr bemerkenswert, daß linkerseits die Verhältnisse völlig übereinstimmend sind. Ich fand seinerzeit bei linksseitiger Ventrikeldilatation folgende Durchschnittszahlen für die Weite des linken Vorhofs: im ersten Stadium 116,0 mm anstatt 117,1, also nahezu gleiche Mittelwerte, im zweiten und dritten Stadium 106,8 gegen 99,0 mm resp. 98,1 gegen 85,6 mm, also leichte Vergrößerungen. Diese letztere lassen sich gleichfalls, wie aus der früheren Tabelle (S. 358 meiner damaligen Arbeit) ersichtlich ist, auf einzelne Ausnahmefälle mit stärker vermehrter Vorhofsweite zurückführen (nämlich auf

die Fälle Nr. 37 Wt. mit 113 mm gegen 95,8, Nr. 56 Ru. mit 117 gegen 95,8, Nr. 111 Or. mit 71 mm gegen 56,0 und Nr. 85 Wf. mit 175 gegen 132,0).

Ich hatte damals an Hand des geringen Materials linksseitiger Dilatation nicht gewagt, hierin mehr als eine, wenn auch etwas weitgehende Variation zu erblicken. Jetzt aber dürfte auf Grund der völligen Übereinstimmung zwischen links und rechts und des entsprechend größeren Materials folgende Schlußfolgerung berechtigt sein: Bei beiden Ventrikeln bleibt die Dilatation der Ausflußbahn (erstes Stadium) stets ohne allen Einfluß auf die Weite des zugehörigen Vorhofes, die Mitbeteiligung der Einflußbahn kann jedoch unter Umständen auch noch zu einer Erweiterung des vorhergelegenen Vorhofes führen, tut es aber in der Regel wohl nicht.

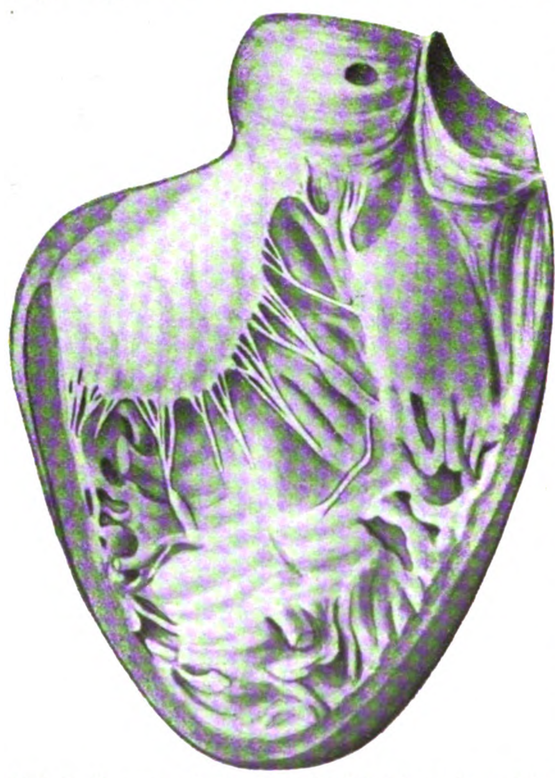


Abb. 3. Kammerscheidewand bei Dilatation des rechten Ventrikels im zweiten Stadium. (Untersuchung Nr. 131, P., 73 Jahre alt.) (Natürliche Größe.)

Damit erhebt sich die Frage, ob in derartigen Fällen von Vorhofsdilatation im Anschluß an die Ventrikeldilatation das dazwischen befindliche Ostium venosum etwa gleichfalls abnorm mitgedehnt wird, also linkerseits der Mitralring und rechterseits der Trikuspidalring. In der Tat sehen wir in diesen Fällen durchweg eine unverkennbare Vermehrung der entsprechenden Ostiumweite, im Durchschnitt um etwa 14 mm (bei den beiderseitig stark dilatierten Herzen Nr. 85 Wf. sogar um 23,3 mm für das Mitralostium und um 21,0 mm für das Trikuspidalostium). Die linksseitig dilatierten Herzen lassen im übrigen ausnahmslos eine derartige Vermehrung der Mitralweite ganz oder fast ganz vermissen, für die sonstigen rechtsseitig dilatierten Herzen gilt bezüglich der Trikuspidalweite das gleiche, jedoch mit Ausnahme der beiden Fälle Nr. 131 P. und 111 Or. Diese beiden letztgenannten Herzen weisen gleichfalls eine deutliche Weitenzunahme des Trikuspidalringes auf (136 mm anstatt 118,0 bzw. 75 mm anstatt 59,5 mm), aber keine wesentliche Vorhofsdilatation. Sie zeigen, daß die Dilatation der Ventrikeleinflußbahn auch zu einer Dehnung der Ringmuskulatur des Ostiums führen kann, ohne jedoch auf den Vorhof ebenfalls überzugreifen. Wenn dagegen in den vorher

genannten Fällen von Mitbeteiligung des Vorhofes an der Dilatation die Ringmuskulatur des venösen Ostiums stets mitgedehnt ist, und wenn andererseits bei normal weitem Ostium der zugehörige Vorhof niemals eine nennenswerte Dehnung hat erkennen lassen, so spricht das dafür, daß sich an die Dehnung einer Ventrikeleinflußbahn unter Umständen auch eine Erweiterung des zwischengeschalteten Ostiums, also eine relative Klappeninsuffizienz, anschließen kann, und daß nur auf diesem Wege noch eine Dilatation des zugehörigen Vorhofs erfolgen kann. Wahrscheinlich tritt diese Erweiterung von venösem Ostium und Vorhof im Anschluß an die Ventrikeldilatation erst sub finem auf.

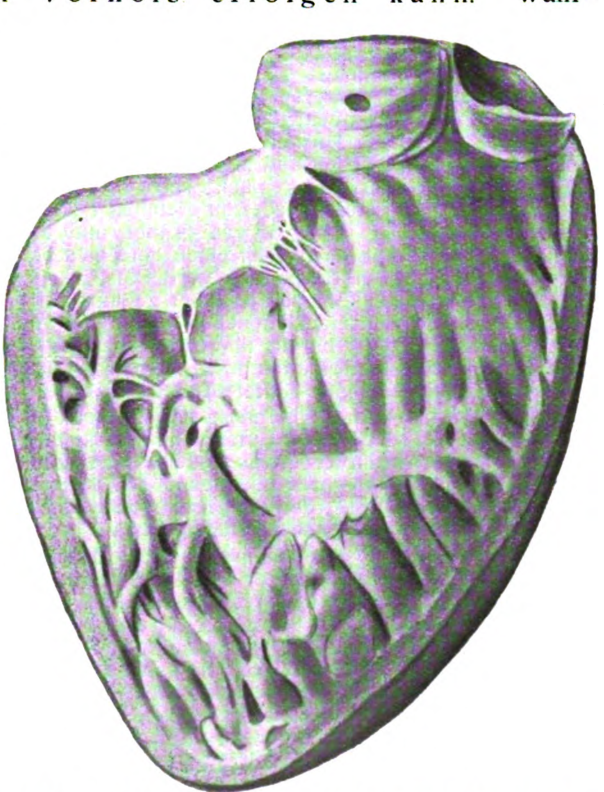


Abb. 4. Kammerscheidewand bei Dilatation des rechten Ventrikels im dritten Stadium. (Untersuchung Nr. 132, B., 45 Jahre alt.) (Minimal verkleinert.)

Nachdem wir somit für beide Herzhälften eine vollkommen übereinstimmende Entstehungsweise der Dilatation festgestellt haben, muß nunmehr noch die Frage geprüft werden, ob auch die einzelnen Unterabschnitte von Ein- bzw. Ausflußbahn beiderseits sich hierbei kongruent verhalten. Für die linksseitige Dilatation hatte sich ja auf Grund unserer früheren Untersuchungen ergeben, daß die unterhalb der Papillarmuskeln gelegenen Ventrikelspitzenteile, die sogen. infrapapillären Wandabschnitte, bei weitem am stärksten gedehnt werden, und zwar sowohl im Bereich der Einflußbahn wie auch der Ausflußbahn. Ist nun bei der rechtsseitigen Dilatation etwa ebenfalls eine deutliche Bevorzugung der infrapapillären Wandabschnitte nachweisbar?

Die hierauf gerichteten Untersuchungen haben eine genaue Kenntnis der rechtsseitigen Papillarmuskelverhältnisse in der Norm zur Voraussetzung, die ich in meiner früheren Arbeit noch nicht in den Kreis der Betrachtung gezogen hatte. Ich darf daher wohl im folgenden eine kurze Schilderung meiner Befunde an den Papillarmuskeln des normalen rechten Ventrikels einschalten.

Die von J. Tandler (6) in seiner Monographie über die „Anatomie des Herzens" gemachten Angaben über Zahl, Sitz und Aussehen der rechtsseitigen Papillarmuskeln kann ich durchaus bestätigen. Wir haben hier im allgemeinen sehr stark variierende Verhältnisse. Als konstant kann lediglich ein einziger Pm.[2]) gelten und zwar der vordere Pm., der von der Vorderwand unterhalb ihrer Mitte entspringt, in der Regel einheitlich und ziemlich kräftig gebaut ist und hauptsächlich zum vorderen Trikuspidalsegel und weiterhin zum hinteren lateralen Segel seine Sehnenfäden entsendet. Zu seinem Fußpunkt nahe der seitlichen Ventrikelkante zieht vom unteren Teil der septalen Ventrikelwand ein quer oder schräg verlaufender, freier Muskelbalken, den Tandler als Trabecula septomarginalis bezeichnet (während andere, speziell englische Autoren hier von Moderatorband, wieder andere von Leonardo da Vincischem Muskelband sprechen). Demgegenüber ist der hintere Pm., in der Ecke zwischen septaler und hinterer Wand gelegen, meist kürzer und unscheinbarer, viel höher entspringend und öfters anstatt eines einheitlichen Gebildes in einige kleinere Muskeln aufgelöst; seine Sehnenfäden gehen zum hinteren lateralen Segel und z. T. noch zum hinteren medialen Segel (Scheidewandsegel). Gleich unterhalb der Crista supraventricularis entspringt sehr häufig noch ein medialer Pm. (Lancisischer Muskel), der aber sehr kurz, geradezu rudimentär ist, und der am hinteren medialen und z. T. vorderen Segel inseriert. Schließlich enthält die Hinterwand besonders nach seitwärts zu noch eine Anzahl akzessorischer Pm.'n, die wiederum ziemlich hoch sitzen und meist klein sind; einer von ihnen ist häufig etwas größer und ähnelt dann dem hinteren Pm. Manchmal findet man auch noch einen einzelnen akzessorischen Pm. an der Vorderwand nahe dem erstgenannten vorderen Pm., nur weiter nach vorn und oben zu, er ist stets schlanker und zierlicher gebaut; auf ihn hat auch Walter Koch (5) in seiner kürzlich erschienenen Monographie über den „funktionellen Bau des menschlichen Herzens" bereits hingewiesen, dagegen scheint dieser Autor weniger Gewicht auf die vorerwähnten, nach meinen Erfahrungen oft nicht unbedeutenden akzessorischen Pm.'n der Hinterwand zu legen.

Die gleichen Pm.-Verhältnisse hat übrigens E. Ackerknecht (1 u. 2) in eingehenden vergleichenden Untersuchungen auch für das Karnivorenherz festgestellt, nur wählt er etwas andere Bezeichnungen: Den größten und konstantesten Pm., den vorderen, nennt er „kranialen Pm.", den hinteren, den „rechten kaudalen Pm.", den winzigen medialen Pm. am Septum nahe der Crista supraventricularis den „subarteriellen Pm.".

Die von mir vorgenommenen linearen Messungen beziehen sich nun auf den konstant vorhandenen vorderen Pm., ferner den hinteren Pm. sowie noch auf den jeweils größten der akzessorischen Pm.'n. Die Technik war dabei ganz analog derjenigen, wie ich sie früher für die linksseitigen Pm.'n beschrieb. Wegen der starken Variationen der rechtsseitigen Pm.-Verhältnisse, die auch an dem konstant vorhandenen vorderen Pm. sich geltend machen und selbst noch in den Durchschnittswerten für die verschiedenen Lebensabschnitte sich deutlich äußern, sehe ich hier von der Wiedergabe der festgestellten Einzelzahlen, Mittelwerte und graphischen Darstellungen ab; ich beschränke mich auf eine zusammenfassende Besprechung der Endresultate, soweit solche in Anbetracht der vielen Variationen überhaupt möglich sind.

Was zunächst den vorderen Pm. rechterseits anbetrifft, so ergibt sich sein Sitz wieder wie bei den linksseitigen Pm.'n am besten aus dem Ursprungsindex und Spitzenindex. Der Ursprungsindex stellt das Verhältnis dar, welches gebildet wird durch die Entfernung der Pm.-Ursprungsstelle von der Ventrikelspitze einerseits zur Entfernung der gleichen Ursprungsstelle vom Trikuspidalring andererseits. Bei den beiden linksseitigen Pm.'n wird, wie ich früher darlegte, der Ursprungsindex im Laufe des Lebens deutlich kleiner und zwar als Ausdruck einer recht beträchtlichen Atrophie der infrapapillären Wandabschnitte. Der entsprechende Ursprungsindex für den medialen Pm. rechterseits zeigt nun sehr viel erheblichere Schwankungen, im einzelnen zwischen 1,00 und 0,18; im großen und ganzen bewegt er sich um 0,50 herum. Darnach entspringt also der vordere Pm. ungefähr an der Grenze von unterem und mittlerem Drittel der zwischen Ventrikelspitze und Trikuspidalis gelegenen Vorderwand (nach W. Koch „im mittleren Drittel des Ventrikels" an der Vorderwand). Die

[2]) In den folgenden Ausführungen sei „Papillarmuskel" stets mit „Pm." abgekürzt.

graphische Darstellung der Mittelwerte für die aufeinanderfolgenden Lebensabschnitte läßt hier eine einwandfreie Deutung nicht zu, indessen tritt doch eine gewisse Tendenz der Kurve zum Fallen hervor; das würde für ein allmähliches relatives Kleinerwerden des infrapapillären Wandabschnittes auch rechterseits sprechen. Der Spitzenindex drückt das Verhältnis aus zwischen dem Abstand der Pm.-Spitze vom Trikuspidalring einerseits und dem Abstand dieser Spitze von der Ventrikelspitze andererseits. Für die linksseitigen Pm.'n konnte ich früher ein dauerndes Größerwerden des Spitzenindex mit zunehmendem Alter nachweisen, was zu dem entsprechenden Kleinerwerden des Ursprungsindex durchaus paßt und ebenfalls in der stärkeren Atrophie des infrapapillären Wandabschnittes seine Erklärung findet. Auch für den Spitzenindex des hier in Frage stehenden rechtsseitigen Pm.'s ist ein gewisses Ansteigen mit zunehmendem Lebensalter aus den Durchschnittswerten herauszulesen, wenn auch bei weitem nicht so deutlich wie linkerseits. Im einzelnen schwanken hier die Werte zwischen 0,95 und 0,20, sie bewegen sich im Mittel um 0,40—0,50 herum.

Die lumenwärts gemessene Länge des vorderen Papillarmuskels beträgt beim Erwachsenen ungefähr 26—32 mm, die parietale Länge etwa 14—16 mm, die mediane Länge etwa 35—40 mm; seine Breite beläuft sich auf ungefähr 8—10 mm; diese Werte lassen während des Lebensablaufs eine prinzipielle Veränderung im Sinne eines Größer- oder Kleinerwerdens nicht mit eindeutiger Sicherheit erkennen, doch scheint eine leichte Tendenz dieser Kurven zum dauerndn Ansteigen zu bestehen, der vordere Pm. nimmt also möglicherweise auch beim Erwachsenen fortgesetzt noch an Größe in geringem Maße zu. Sollte diese mit allem Vorbehalt ausgesprochene Vermutung zutreffen, so wäre hier ein Unterschied gegenüber den beiden linksseitigen Pm.'n insofern gegeben, als letztere nur bis zum 5. Jahrzehnt an Größe zunehmen, dann aber deutlich kleiner werden.

Erwähnt sei noch, daß diesem Pm. meist 7—8 Hauptsehnenfäden angehören — ihre Zahl variiert zwischen 3 und 14 —, und daß deren Länge, im Durchschnitt etwa 9—10 mm, beim Erwachsenen während der weiteren Lebensdauer sich nicht mehr zu ändern scheint, wie das ja auch bei den Sehnenfäden der linksseitigen Pm.'n der Fall war.

Bezüglich des hinteren Pm.'s und des jeweils größten akzessorischen Pm.'s haben die Messungen noch größere Schwankungen gezeitigt als beim vorderen Pm., andererseits aber doch wieder etwas prinzipiell ganz Gleichartiges ergeben. Auch hier werden nämlich die infrapapillären Abschnitte mit zunehmendem Lebensalter ständig kleiner, die Pm.'n „rutschen herab". Auf nähere Einzelheiten braucht hier nicht eingegangen zu werden.

Somit läßt sich ganz allgemein sagen, daß normalerweise die Spitzenteile des rechten Ventrikels während des Lebenslaufs ständig kleiner werden, atrophieren, wie ich das früher bereits in gleicher Weise für den linken Ventrikel nachweisen konnte. Allerdings tritt diese Atrophie rechts wesentlich geringer in Erscheinung als links. Der Grund für diesen graduellen Unterschied liegt wohl darin, daß der rechtsseitigen Ventrikelspitze nicht die gleiche Bedeutung zukommt wie der linken; denn, wie auch Walter Koch neuerdings in seiner Monographie betont (S. 10), ist die Spitze des rechten Ventrikels von der Trabecula septomarginalis abwärts mit vielen kleinen Trabekeln schwammartig ausgefüllt und hat zur Ausflußbahn — wenigstens normalerweise — nur noch wenig Beziehung.

Untersuchen wir nunmehr an Hand dieser normalen Befunde die entsprechenden Pm.-Verhältnisse bei rechtsseitiger Dilatation, so fällt dabei eine gesetzmäßige Abweichung auf, die über die physiologischen Variationen hinausgeht. Es ist nämlich für alle drei Gruppen der Ursprungsindex des vorderen Pm.'s im Durchschnitt gegenüber den zugehörigen Normalwerten zu groß und dementsprechend umgekehrt der Spitzenindex zu klein. Das beweist, daß auch rechterseits bei der Dilatation der Ausflußbahn der infrapapilläre Wandabschnitt relativ

am stärksten gedehnt ist, wie wir das ja früher bereits für den linken Ventrikel gefunden hatten. Ebenso ergeben für die Dilatation der Einflußbahn die Messungen an dem hinteren Pm., sowie einem akzessorischen Pm. eine verhältnismäßig kräftigere Dehnung des untersten Wandabschnittes als diejenige der oberen Partien. Somit gleicht die rechtsseitige Dilatation auch hierin der linksseitigen: bei beiden sind die Ventrikelspitzenteile relativ am stärksten von der Dehnung betroffen.

Wenn dies rechterseits auch nicht so ausgesprochen der Fall zu sein scheint wie linkerseits, so kann man sich bei vielen Dilatationsfällen doch bereits ohne Messung davon überzeugen. Man sieht dann, wie die sonst sehr enge, durch ein reiches Trabekelsystem fast verlegte und für die Ausflußbahn praktisch nur wenig in Betracht kommende Ventrikelspitze hier ganz erheblich geräumiger geworden ist, weit ausgehöhlt und nahezu halbkugelig erscheint, wobei die einzelnen Trabekel stark auseinander gedrängt sind und weit klaffende Nischen zwischen sich bilden. Hierzu paßt auch recht gut ein Befund von Walter Koch, den er in einem bemerkenswerten Falle von Diastolestellung eines Herzens unmittelbar post mortem erheben konnte (S. 62 seiner Monographie). Er fand nämlich die Spitze des rechten Ventrikels trotz der Diastole noch derartig mit Trabekeln ausgefüllt, daß „man die ganze Spitze des rechten Herzens nur als einen Komplementärraum, der an der Grenze von Ein- und Ausflußbahn eingeschaltet ist, ansehen möchte". Gemäß dieser Auffassung der rechten Ventrikelspitze als Komplementärraum in der Norm würde dann eben bei Dilatationen eine besonders gesteigerte Füllung desselben und damit eine entsprechend vermehrte Erweiterung desselben unschwer vorstellbar sein. Ferner fällt in solchen ausgeprägten Dilatationsfällen auf, daß die Trabecula septomarginalis („Moderatorband"), die in der Norm meist leicht bogenförmig gleich oberhalb der Spitze verläuft, hier entschieden höher gelegen ist, dadurch mehr in die Augen fällt und straffer gestreckt, geradezu angespannt erscheint. Demgegenüber erwecken die mittleren und oberen Ventrikelteile den Eindruck einer relativ geringeren Dehnung.

Außer den besprochenen Pm.-Messungen gibt es nun aber im Bereich der rechtsseitigen Ausflußbahn — hier im Gegensatz zur linken — noch eine weitere Messungsmöglichkeit, welche die Größenverhältnisse der einzelnen Unterteile der Ausflußbahn beleuchtet, nämlich die Längenbestimmung des Conus pulmonalis. Wie früher dargelegt, entspricht die absolute Konuslänge der gradlinigen Entfernung zwischen Crista supraventricularis und dem oberen Rand des Pulmonalostiums; sie nimmt normalerweise während des Lebensablaufs ständig zu.

Für unsere 3 Gruppen rechtsseitig dilatierter Herzen zeigt die Tabelle alle Einzelresultate dieser Messung. Daraus lassen sich wieder folgende Durchschnittswerte im Vergleich zur zugehörigen Norm berechnen:

Gruppe I: 28,9 mm anstatt 27,7 der Norm,
Gruppe II: 30,0 mm anstatt 28,7 der Norm,
Gruppe III: 27,0 mm anstatt 25,4 der Norm.

Wie zu erwarten war, ist somit für die drei Gruppen völlig übereinstimmend festgestellt, daß der Conus pulmonalis bei Dilatation nicht allein eine beträchtliche Weitenzunahme aufweist, sondern auch in

der Längsrichtung an der Dehnung der gesamten Ausflußbahn teilnimmt.

Noch größeres Interesse beansprucht aber die Prüfung der relativen Konuslänge, die durch das Verhältnis von absoluter Konuslänge zur gesamten Ausflußbahnlänge gegeben ist und normalerweise nur ziemlich wenig Schwankungen aufweist.

Hierfür ergeben sich folgende Durchschnittswerte:

in Gruppe I: 0,28 und ebenso 0,28 für die Norm,
„ „ II: 0,28 gegenüber 0,30 der Norm,
„ „ III: 0,26 gegenüber 0,29 der Norm.

Es ist also die relative Konuslänge in den Gruppen II und III unverkennbar verringert, in Gruppe I dagegen unverändert. Für die Gruppen II und III bedeutet diese Verkleinerung, daß das schlauchförmige Endstück der Ausflußbahn sich relativ geringer in die Länge dehnt, als es ihre weiter unten befindlichen Abschnitte tun. Das paßt recht gut zu unserer oben gemachten Feststellung, daß der unterste, infrapapillär gelegene Abschnitt der Ausflußbahn relativ am stärksten an der Dehnung teilnimmt. Die Intensität der Dehnung der Ausflußbahn nimmt also von oben nach unten hin zu. Wenn nun abweichend hiervon in der Gruppe I die relative Konuslänge nicht vermindert, sondern unverändert geblieben ist, obwohl auch hier die Ausflußbahn dilatiert ist, so könnte dies vielleicht als etwas rein Zufälliges aufgefaßt werden; es hat jedoch m. E. eine andere Erklärung mehr Wahrscheinlichkeit für sich: Es könnte nämlich die Dilatation der Ausflußbahn gerade in dem vor dem Ostium gelegenen Endteil, also im eigentlichen Conus pulmonalis, beginnen und erst allmählich auf die weiter unten befindlichen Abschnitte übergreifen und diese schließlich sogar noch stärker befallen als den zuerst gedehnten Teil; die relative Konuslänge müßte dann in den ersten Anfängen der Dilatation sogar noch größer als normal werden, dann aber mit weiterer Ausbildung der Ausflußbahndehnung rasch wieder abfallen und zuletzt entsprechend kleiner sein. Auf diese Weise würde unsere Gruppe I, die ja verschiedene Grade der Ausflußbahndehnung enthält, im Durchschnitt einen unveränderten Wert für die relative Konuslänge aufweisen müssen. Tatsächlich ergaben nun meine weiteren Untersuchungen objektive Anhaltspunkte für diese Vermutung. Schon der Fall Nr. 63 Goe. unserer Gruppe I spricht dafür, denn hier ist bereits eine gewisse Erweiterung und absolute Verlängerung des Conus pulmonalis vorhanden, aber noch keine erkennbare Erweiterung der weiter unten gemessenen mittleren Ventrikelweite, also wohl eine ausschließliche Dilatation des Conus pulmonalis, und es ist hier die relative Konuslänge mit 0,38 gegenüber der Norm mit 0,36 entsprechend vermehrt. Derartige Fälle reiner Konusdilatation konnte ich in der letzten Zeit mehrfach bei Sektionen beobachten, und meist war hier auch wirklich die relative Konuslänge vergrößert. Speziell scheinen sich die ersten Anfänge der Konusdehnung an der Vorderwand unmittelbar unterhalb des Pulmonalostiums zu entwickeln, denn hier ist bereits eine gewisse Ausbuchtung nach außen zu sehen, ehe eine Erweiterung des gesamten Konus deutlich nachweisbar ist.

Wenn auch eine analoge Messung linkerseits nicht möglich ist, da hier ja kein geschlossenes Ausflußrohr, sondern nur eine Art Halbrinne besteht, so habe ich doch hier ebenfalls Beobachtungen machen können,

die auf prinzipiell ganz gleichartige Verhältnisse hinweisen. Bei der Untersuchung einiger neuer Fälle ganz beginnender Dehnung der linken Ausflußbahn fand ich nämlich zwar die Ausflußbahn in ihrer Gesamtheit leicht verlängert und dementsprechend den Strombahnindex etwas verkleinert, jedoch noch keine Dehnung der untersten Spitzenabschnitte, denn der vordere Pm. war hier noch nicht oder kaum „emporgerutscht". Demnach muß auch linkerseits die Dilatation in den ersten Anfängen an dem unmittelbar vor dem arteriellen Ostium gelegenen Endteil der Ausflußbahn beginnen. Meine früher mitgeteilten Untersuchungen an linksseitig dilatierten Herzen enthielten keine derartigen Frühstadien, vielmehr hatte in allen damaligen Fällen die Dehnung bereits die gesamte Ausflußbahn ergriffen. Die Anfangsstadien kommen offenbar recht häufig zur Beobachtung, werden aber als solche im allgemeinen nicht erkannt.

Somit verhalten sich beide Ventrikel auch bezüglich der ersten Anfänge einer Dilatation ganz gleichartig: sie beginnt stets im Endteil der Ausflußbahn gleich unterhalb des arteriellen Ostiums und schreitet von hier aus entgegen dem Blutstrom kontinuierlich fort. Die zuerst gedehnten Abschnitte werden aber nicht etwa auch am stärksten gedehnt, vielmehr bleiben sie relativ zurück, während die Ventrikelspitzenteile die verhältnismäßig intensivste Dehnung erfahren.

Wie kann nun der Obduzent diese durch systematische Untersuchungen gewonnenen Feststellungen zur diagnostischen Beurteilung der Weitenverhältnisse des rechten Herzens praktisch verwerten? Die allen Stadien (selbst den Frühstadien) der rechtsseitigen Dilatation gemeinsamen Weitenzunahme des Conus pulmonalis ist in der Regel leicht zu erkennen, wobei allerdings das Alter des betreffenden Individuums berücksichtigt werden muß, da ja, wie ich früher zeigte, der Conus pulmonalis seine Form und Größe im Laufe des Lebens in gesetzmäßiger Weise ändert. Die Längenzunahme des Conus pulmonalis ist indes ohne Messung meist nicht wahrzunehmen. Zur Unterscheidung der einzelnen Dilatationsstadien voneinander sind in praxi folgende differentialdiagnostische Merkmale verwendbar:

1. die jeweilige Lagebeziehung des Pulmonalostiums zum Trikuspidalostium,
2. der Verlauf des Scheidewandsegels der Trikuspidalis,
3. die mittlere Weite des rechten Ventrikels.

Ist nämlich der Abstand der beiden Ostien voneinander vermehrt, ist also das Pulmonalostium mehr nach oben gerückt als in der Norm, zeigt gleichzeitig das Scheidewandsegel dementsprechend einen gegen das Pulmonalostium zu steil ansteigenden Verlauf, und ist außerdem die mittlere Ventrikelweite nicht wesentlich vermehrt, so liegt das erste Stadium der Dilatation vor. Demgegenüber spricht es für das dritte Stadium, wenn die beiden Ostien relativ nahe aneinandergerückt sind, wenn das Scheidewandsegel kaum ansteigt, sondern fast horizontal verläuft, und wenn die mittlere Ventrikelweite beträchtlich vergrößert ist. Das zweite Stadium zeigt alle Zwischenstufen zwischen den beiden Extremen von I und III und ist daher am wenigsten charakterisiert;

immerhin wird neben der Zunahme der Konusweite auch eine solche des Ventrikels in seiner Mitte bemerkbar sein. Veränderungen an den Pm.-Verhältnissen, die linkerseits wichtige Merkmale der Dilatation darstellen, kommen rechts praktisch kaum in Frage, doch tritt auch hier häufig die besonders starke Erweiterung der Ventrikelspitze im dritten Stadium hervor. Der vollständig dilatierte rechte Ventrikel zeigt immer noch eine gewisse pyramidenartige Form, die ihm in der Norm ja zukommt; Kugel- oder Kürbisformen wie bei vollausgeprägter linksseitiger Dilatation gibt es also rechterseits wohl selbst bei höchsten Dilatationsgraden nicht. Die Erkennung einer etwa hinzugetretenen relativen Insuffizienz des venösen Ostiums sowie eventuell noch einer Erweiterung des zugehörigen Vorhofes dürfte für den Obduzenten im allgemeinen Übungssache sein.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit lassen sich in kurzer Beantwortung der eingangs gestellten Frage folgendermaßen zusammenfassen: Die von mir früher beschriebene Methode der linearen Herzmessungen, speziell an der Herzinnenwand, hat auch für den dilatierten rechtsseitigen Ventrikel ganz gesetzmäßige Größenverschiebungen gezeitigt und somit die Entstehungsweise der rechtsseitigen Herzdilatation aufgedeckt. Die Vorgänge des Beginns und der weiteren Ausbildung der Dilatation rechterseits sind genau die gleichen, wie ich sie für das linke Herz in der Hauptsache früher bereits nachweisen konnte. Für beide Herzhälften setzt die Dilatation konstant in dem unmittelbar vor dem entsprechenden arteriellen Ostium gelegenen Konusabschnitt ein und schreitet entgegen der Blutströmung kontinuierlich fort. Es wird also erst die gesamte Ausflußbahn und dann die Einflußbahn gedehnt, wobei die Ventrikelspitzenabschnitte relativ am stärksten ausgeweitet werden. Die zugehörigen Ostien und Vorhöfe nehmen an der Dilatation im allgemeinen nicht teil, doch schließt sich unter Umständen an die Dehnung der Einflußbahn auch eine solche des vorher gelegenen venösen Ostiums an (also eine relative Klappeninsuffizienz) und eventuell weiterhin auch eine solche des Vorhofes. Selbständige isolierte Dehnungen von Einflußbahn oder von Vorhof kommen bei intaktem Klappenapparat offenbar nicht vor.

Literatur.

1. **Ackerknecht, Eberhard,** Die Papillarmuskeln des Herzens. (Untersuchungen an Karnivorenherzen). Archiv f. Anat. u. Physiol. 1918, Anat. Abtlg., S. 63 bis 136. 2. **Derselbe,** Die Papillarmuskeln des Herzens. (Eine anatomisch-physiologische Betrachtung über den Segelklappenmechanismus). Wiener tierärztliche Monatsschrift, VI. Jahrg., 1919, H. 10/11. 3. **Kirch, Eugen,** Über gesetzmäßige Verschiebungen der inneren Größenverhältnisse des normalen und pathologisch veränderten menschlichen Herzens. Zeitschr. f. angewandte Anatomie u. Konstitutionslehre, Bd. VII, 1921, H. 5/6, S. 235—384. 4. **Derselbe,** Anatomische Untersuchungen über Größe und Gestalt des normalen und pathologisch veränderten menschlichen Herzens. Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg, Jahrg. 1920, S. 41—56. 5. **Koch, Walter,** Der funktionelle Bau des menschlichen Herzens. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 1922. 6. **Tandler, Julius,** Anatomie des Herzens. Gustav Fischer, Jena, 1913. (Zugleich K. v. Bardeleben, Handbuch der Anatomie des Menschen, 3, I. Abtlg.).

Das Verhalten des Atrioventrikularsystems bei persistierendem Ostium atrioventriculare commune.

Von **J. G. Mönckeberg,** Bonn.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Bei der mikroskopischen Untersuchung des von Jensen beschriebenen Cor biloculare stellte ich fest, daß das Atrioventrikularsystem nicht an der normalen Stelle, d. h. an der hinteren Zirkumferenz des Ohrkanals zur Entwicklung gelangt war, daß vielmehr eine vordere atrioventrikuläre Verbindung vorlag, die einer der von Mall beschriebenen, während der normalen Entwicklung nach kurzem Bestande wieder verschwindenden Nebenverbindungen entsprach. Ich schloß aus diesem Verhalten, daß für das Persistieren der ursprünglich kontinuierlichen Muskulatur des primitiven Herzschlauches das Ausbleiben der Klappenbildung an der hinteren Zirkumferenz des Ohrkanals infolge der Verschmelzung der Endothelkissen und des Vorwucherns des Septum intermedium maßgebend ist und daß dementsprechend es dann auch zur Unterbrechung der Muskulatur an der Hinterseite des Ohrkanals kommen müsse, wenn die Verschmelzung der Endothelkissen ausbliebe, das primitive Ostium atrioventriculare commune also persistiere. Andererseits ging aus der Untersuchung mehrerer anderer Fälle mit gleichzeitiger Persistenz der hinteren Haupt- und einer vorderen Nebenverbindung hervor, daß die letztere nur dann persistieren kann, wenn das Trigonum fibrosum dextrum nicht den Anschluß an die Aortenwurzel erreicht.[1]) War dieser Schluß richtig, so mußte in allen denjenigen Fällen, in welchen das Ostium atrioventriculare commune bestehen bleibt, eine der Mallschen Nebenverbindungen für die fehlende Hauptverbindung vikariierend eintreten und zum definitiven Atrioventrikularsystem werden.

Nach langem Warten habe ich in letzter Zeit zwei einschlägige Fälle zur Untersuchung bekommen, die als Probe auf das Exempel dienen sollten.

Im ersten Falle handelte es sich um das Herz eines 10 Monate alten Knaben, der mit der Diagnose „Mongoloid. Klumpfuß. Pneumonie" zur Sektion kam. In konserviertem Zustande war das Herz an der Ventrikelbasis 5 cm breit; von der Wurzel der Pulmonalis bis zur Herzspitze maß es 4,5 cm, während die entsprechende Entfernung an der Hinterfläche 4,2 cm betrug. Rechterseits reichte die Ventrikelbasis hinten wesentlich weiter kranialwärts als auf der linken Seite. Die Stellung der großen Arterien zueinander war normal, die Pulmonalis war beträchtlich weiter als die Aorta. In den rechten Vorhof, der von außen betrachtet weiter als der linke erschien, mündeten die Hohlvenen an gehöriger Stelle ein; links waren nur zwei Lungenvenenostien vorhanden. Das linke Herzohr war fingerartig ausgezogen, das rechte plump und stark erweitert.

Die Abbildung 1 zeigt einen Einblick in den weiten rechten Vorhof, nachdem an dessen Seitenwand ein großes Fenster angebracht worden war. Man sieht von oben rechts auf das Vorhofseptum, das ungefähr in der Mitte durchlöchert ist; das ca. 3—5 mm messende Foramen ovale liegt am vorderen Rande einer deutlichen Fossa ovalis, die namentlich vorn von dem Limbus Vieussenii scharf umgrenzt wird. Aus diesem Verhalten geht mit Sicherheit hervor, daß das

---

[1]) Mönckeberg, J. G., Herzmißbildungen. Jena 1912. — Zur Entwicklungsgeschichte des A-V-Systems. Verh. d. D. path. Ges., XVI., 1913. — Über das Verhalten des A-V-Systems im Cor triloculare usw. Stud. z. Path. d. Entw., II., 1920. — Beitrag z. Entwicklungsgeschichte des A-V-Systems usw. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh., VII, 1915.

Septum secundum, ebenso wie das Septum primum angelegt ist. Beide haben aber nicht die Ebene des Ostium atrioventriculare commune bei ihrem Abwärtswachsen erreicht; denn ca. 7 mm unterhalb der Fossa ovalis hört das ganze Vorhofseptum ziemlich geradlinig, horizontal und scharfrandig auf. Der so entstandene Scheidewanddefekt reicht abwärts weit bis in den Kammerabschnitt des Herzens hinein; sein größter vertikaler Durchmesser beträgt 1,5 cm. Man sieht in der Abbildung von oben her auf den oberen Rand des muskulären Ventrikelseptums, der die untere Begrenzung des Defektes bildet und in seinem mittlern Abschnitt völlig frei von atrioventrikulären Klappenbildungen ist, während er vorn und hinten von je einem großen, teils dem linken, teils dem rechten Ventrikel zugehörigen Klappensegel bedeckt wird. Das hintere Segel legt sich eine Strecke weit dem sichelförmigen oberen Rande der Kammerscheidewand an und ist mit ihm fleckförmig flächenhaft verwachsen; im übrigen inserieren die Sehnenfäden beider Segel teils direkt am Septum, und zwar an dessen oberem Rande sowohl, wie an seinem rechten und linken Abhange, teils verlaufen sie zu den Spitzen der beiderseitigen Papillarmuskeln. Diese großen vorderen und hinteren

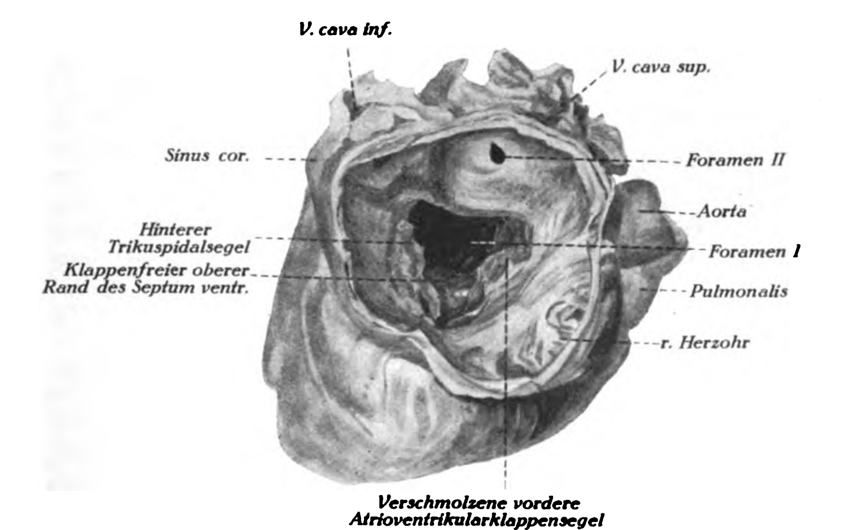


Abbildung 1. Blick in den rechten Vorhof und auf das persistierende Foramen primum.

Klappenteile gehören zu dem beiden Ventrikeln gemeinsamen atrioventrikulären Klappenapparate, an dem man keine sichere Abgrenzung in einzelne Segel, wohl aber eine Einteilung in eine rechte und linke Hälfte vornehmen kann. Besonders rechterseits wird die engere rechte Hälfte des gemeinsamen Ostium atrioventriculare von einem Trichter vertikal gefalteter Klappen umgeben, der nur medial entsprechend dem klappenfreien („nackten") Abschnitt des Kammerseptums offen erscheint, in den offenbar sehr engen Sinus ventriculi dextri führt und kontinuierlich über den oberen Septumrand in den linksseitigen, weiteren, ebenfalls medianwärts offenen Klappentrichter übergeht. Im hinteren Abschnitt werden die beiden Ostiumhälften getrennt durch das, wie erwähnt, dem Kammerseptum eine Strecke weit aufgelagerte hintere große Klappensegel; dadurch wird eine taillenartige Einschnürung des Ostiums im Septumteil herbeigeführt.

Die Ostien der Hohlvenen bieten, von innen her gesehen, nichts Abnormes; am Koronarsinus ist von einer Klappenbildung kaum etwas zu bemerken.

Die Abbildung 2 zeigt den septalen Abschnitt des Herzens von links her gesehen, nachdem die Vorhof- und Kammerseitenwände entfernt worden sind. Im Vorhofteil sieht man das durchlöcherte Septum atriorum, das bogenförmig das große persistierende Foramen primum oben begrenzt. Etwas oberhalb des scharfen unteren Randes des Vorhofseptums findet sich auf der sonst völlig glatten linken Fläche eine weißliche, leicht vorspringende Leiste, die fast ganz parallel mit dem unteren Rande verläuft und sich vorn wie hinten in der Septum-

fläche verliert. Vorn reicht diese Leiste bis zum Ansatzrande des vorderen großen atrioventrikulären Klappensegels, dessen linke Hälfte in der Abbildung als medianes Mitralsegel bezeichnet ist. Der Ansatzrand des hinteren Klappensegels liegt wesentlich weiter kaudalwärts, so daß die Atrioventrikulargrenze oder die Ebene des Ostium atrioventriculare commune von vorn oben nach hinten unten geneigt erscheint. Denkt man sich in der Abbildung den vorderen Ansatzrand mit dem hinteren durch eine gerade Linie verbunden, so ist nur der oberhalb dieser Geraden liegende Teil des Septumdefektes als Foramen primum persistens zu bezeichnen, während der unter ihr gelegene Abschnitt einen Defekt des hinteren Teils der Kammerscheidewand darstellt. Von dem hinteren Ansatzrande aus ist auch in dieser Abbildung der obere Rand des Ventrikelseptums eine Strecke weit von dem hinteren Klappensegel bedeckt; nach vorn zu folgt dann der „nackte" Abschnitt des Septums, der wiederum vorn von dem vertikal herabhängenden vorderen Klappensegel begrenzt wird. Vor diesem führt die

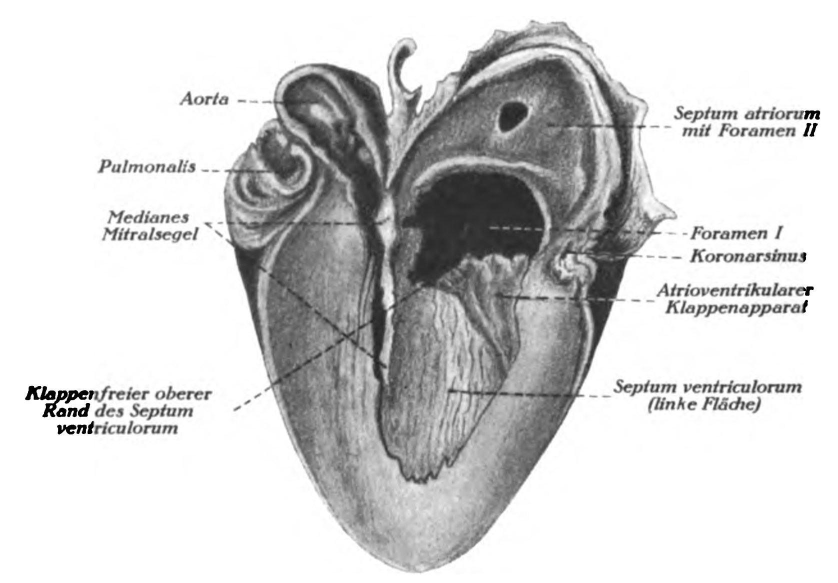


Abbildung 2. Der Scheidewandabschnitt des Herzens nach Abtragung der Seitenwände von links her gesehen.

(in der Abbildung 2 dunkel gehaltene) enge arterielle Ausflußbahn hinauf zur Aorta, deren völlig normaler Klappenapparat in der Höhe des Ansatzrandes des großen vorderen Klappensegels liegt, also an den Annulus fibrosus offenbar angrenzt. Bis zu dieser Höhe ist die Aortenausflußbahn medianwärts von Muskulatur begrenzt, die nach hinten bis an die Vorderfläche des vorderen großen Klappensegels heranreicht, dabei aber zwischen sich und der Klappenfläche einen schmalen Spaltraum frei läßt, so daß sie die eigentliche vordere Begrenzung des Septumdefekts unterhalb der Ebene des Atrioventrikularostiums bildet. Von einem Septum membanaceum ist makroskopisch auch nicht eine Andeutung nachzuweisen. Dem Aortenostium ist vorn in der Abbildung die Pulmonalarterie vorgelagert, deren Ostiumebene gegen die der Aorta in normaler Weise schief gestellt ist.

Nach diesem Verhalten konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich in diesem Falle um jene Kombination von Vorhof- und Kammerseptumdefekt handelte, die Schmaltz als eine besondere Kategorie von angeborenen Herzfehlern aufgestellt hat, nachdem vorher von Rokitansky schon auf das häufige Zusammentreffen von persistierendem Foramen primum mit Defekten des hinteren Abschnittes des Ventrikelseptums aufmerksam gemacht

hatte.[2]) Nach Schmaltz liegt dieser Mißbildung „eine völlig mangelnde oder verkümmerte Bildung der Spina vestibuli oder wenigstens des Septum intermedium“ zugrunde; dadurch bleibt die Verschmelzung der Endothelkissen aus und das primitive Ostium atrioventriculare bleibt erhalten. Als Indikator für das Ausbleiben der Verschmelzung der Endothelkissen kann in solchen Fällen, wie ich im Anschluß an Rokitansky hervorgehoben habe, das Freibleiben des mittleren Teiles des oberen Kammerseptumrandes dienen, das auch in diesem Falle aus den beiden Abbildungen deutlich hervorgeht. In derartigen Fällen von „Defekt des Septums zwischen rechtem und linken Atrioventrikularostium“ (Keith) bleibt ebenso wie im Cor biloculare und in analogen Fällen von Cor triloculare die Verschmelzung der Endothelkissen deshalb aus, weil weder das Septum primum, noch das Septum ventriculorum sich so weit der Ebene des primitiven Ostium atrioventriculare nähert, daß das eine oder das andere den vorwuchernden Endothelkissen gewissermaßen als Gleitbahn dienen und damit die notwendige Voraussetzung für ihre Verschmelzung liefern kann. Bleibt die Verschmelzung aber aus, so liegen die Verhältnisse an der Hinterwand des Ohrkanals ebenso wie an der übrigen Zirkumferenz, d. h. es muß auch hier zur Klappenbildung und damit zur Unterbrechung der muskulären Kontinuität zwischen Vorhof- und Kammerabschnitt kommen, oder mit anderen Worten: die normale hintere atrioventrikuläre Hauptverbindung, das Atrioventrikularsystem, kann nicht persistieren.

Die mikroskopische Untersuchung des vorliegenden Herzens sollte die theoretisch gewonnene Auffassung bestätigen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde durch den isolierten septalen Abschnitt des Herzens (cf. Abb. 2) ein Horizontalschnitt zwischen Foramen ovale und oberem Rande des Foramen primum, sowie parallel zu diesem Schnitte ein zweiter Schnitt etwa 0,8 cm unterhalb des unteren Randes des Septumdefektes angelegt und das so erhaltene, etwa 3 cm hohe Präparat in Paraffin eingebettet und von oben beginnend in 1500 Horizontalserienschnitte von je 15 μ Dicke zerlegt.

In den ersten 200 Schnitten der Serie ist das Vorhofseptum noch kontinuierlich getroffen; vorn tritt es bis ziemlich dicht an die Aorta heran, in der man das Auftreten der drei normal gestellten Klappen und den Abgang der beiden Kranzarterien in diesem Teil der Serie verfolgen kann. Vom 150. Schnitte ab ist der Aorta vorn links die schräg getroffene Pulmonalis vorgelagert, während von rechts vorn zwischen Pulmonalis und Aorta sich Ventrikelmuskulatur keilförmig vorschiebt, die offenbar dem muskulären Septum aorticum entspricht. Im 250. Schnitte ist im vorderen Teil der Vorhofscheidewand das Foramen primum — zunächst als kleiner Spalt — getroffen. In den folgenden Schnitten vergrößert sich das Foramen ganz allmählich, so daß es bis zum 400. Schnitte eine sagittale Ausdehnung von 0,8 cm erreicht hat. Gleichzeitig hat die Vorhofsvorderwand vorn die Atrioventrikulargrenze überschritten und ist ebenso wie die Hinterwand der Aorta in das vordere große, beiden Herzhälften gemeinsame atrioventrikuläre Klappensegel übergegangen, in das von oben her eine Strecke weit Vorhofsmuskulatur einstrahlt und das die vordere Begrenzung des Foramen primum fortan in der Serie bildet. Erst im 650. Schnitte ist auch in der Vorderwand der Aorta die Ansatzlinie der Klappen überschritten, so daß nunmehr das muskuläre Septum bulbi die vordere Begrenzung des jetzt 1,7 cm im sagittalen Durchmesser messenden Septumdefekts bildet; dem Septum bulbi ist hinten getrennt durch einen schmalen Spalt das quer getroffene vordere atrioventrikuläre Klappensegel angelagert. Die hintere Begrenzung des Septumdefekts wird durch das sporn-

---

[2]) Schmaltz, R., zur Kasuistik u. Pathogenese d. angeb. Herzfehler. D. M. Woch. 1888, S. 421. Rokitansky, Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien 1875. Mönckeberg, J. G., Die Mißbildungen des Herzens. Berlin 1923.

artig nach vorn ragende Septum atriorum dargestellt, an dessen rechter Fläche im Winkel gegen die Vorhofshinterwand sich der Sinus coronarius einzustülpen beginnt. Vor dem Septum bulbi ist das schräg getroffene Pulmonalostium mit seinen normal gestellten Klappen noch bis zum 850. Schnitte zu erkennen. Vom 875. Schnitte ab ist auch an der Hinterwand die Atrioventrikulargrenze erreicht: vom Epikard aus strahlt Bindegewebe mit reichlichen Nerven, Ganglien und arteriellen wie venösen Gefäßästen gegen das Herzlumen vor, während gleichzeitig das Endokard unregelmäßige fibröse Verdickungen, die Ansatzlinie des hinteren Klappensegels, aufweist. Obwohl hier an der Hinterwand des Ohrkanals, wie die folgenden Schnitte der Serie aufs bestimmteste zeigen, eine kontinuierliche Klappenbildung genau in analoger Weise wie an der übrigen Zirkumferenz zustande gekommen ist, hat sich doch unterhalb der unteren Wand des Sinus coronarius ein mit der Vorhofsmuskulatur in innigem Faseraustausch stehendes, stark vaskularisiertes Muskelbündel erhalten, das bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung alle Charaktere des normalen Atrioventrikularknotens aufweist, das ferner vom 1010. Schnitt ab sich von der allmählich aus der Serie völlig schwindenden Vorhofsmuskulatur isoliert und in die erwähnten Endokardverdickungen eintritt. Von dem stellenweise an Faserknorpel erinnernden, sehr derben Bindegewebe rings umschlossen wird das Bündel spezifischer Muskulatur in den folgenden Schnitten der Serie bald mit dem verdickten Endokard vollständig von der Hinterwand abgelöst, bald tritt es samt seiner Umgebung wiederum in Zusammenhang mit der hinteren Begrenzung des Septumdefektes, die vom 990. Schnitt ab von dem hinteren Abschnitt des Ventrikelseptums gebildet wird, um schließlich vom 1350. Schnitte ab diesen Konnex dauernd beizubehalten. Dieses wechselnde Verhalten des von Klappengewebe umgebenen Bündels entspricht dem makroskopischen Befunde der Ausbreitung des hinteren Klappensegels auf dem oberen Rande des Ventrikelseptums und seiner mehrfachen fleckförmigen Verwachsung mit dem Septum. Im 1350. Schnitte ist der hintere Teil des Ventrikelseptums kegelförmig nach vorn vorgebuckelt, während gleichzeitig das Septum bulbi eine ebenfalls, aber stumpfer kegelförmige Vortreibung nach hinten zeigt. Zwischen den Spitzen beider Kegel liegt der hier nur noch 0,4 mm messende Septumdefekt. Dieser wird hinten von dem verdickten Endokard der hinteren Kegelspitze begrenzt, in dem eingelagert sich der halbmondförmige Durchschnitt des spezifischen Muskelbündels, von Bindegewebe isoliert vorfindet. Vom 1370. Schnitte ab treten auch an der Spitze des vorderen Kegels kleine Muskelbündelquerschnitte in halbmondförmiger Anordnung subendokardial auf. In den folgenden Schnitten der Serie nähern sich die Spitzen der beiden Kegel mehr und mehr, bis sie schließlich im 1385. Schnitte miteinander verschmelzen; damit ist die untere Begrenzung des Septumdefekts resp. der obere Rand des Ventrikelseptums auch vorn erreicht. Bei der Verschmelzung der Kegelspitzen vereinigen sich auch die subendokardial in ihnen gelegenen spezifischen Muskelbündel, um aber bereits im 1410. Schnitte sich in eine rechte und eine linke Portion zu trennen, zwischen denen sich Ventrikelseptummuskulatur von vorn und hinten her vorschiebt und vereinigt. Von da ab sieht man in der Serie die dem linken Schenkel entsprechende linke Portion sich subendokardial an der linken Septumfläche fächerartig ausbreiten, während die rechte Portion als relativ sehr mächtiger rechter Schenkel zunächst eine subendokardiale Lage beibehält, um dann später unter Reduktion seiner Faserzahl in ein Myokardinterstitium einzutreten.

Aus diesem mikroskopischen Befunde geht mit zweifelloser Sicherheit hervor, daß es in diesem Falle von Persistenz des Ostium atrioventriculare commune trotz der kontinuierlich an der ganzen Zirkumferenz, also auch an der Hinterwand des Ohrkanals erfolgten Klappenbildung zur Ausbildung der normalen hinteren atrioventrikulären Hauptverbindung und gleichzeitig zum Schwunde der vorderen Nebenverbindung gekommen ist. Es ergab sich für mich daraus die Frage, ob meine aus dem Befunde am Cor biloculare gewonnene und weiter theoretisch deduzierte Auffassung über das Zustandekommen des Atrioventrikularsystems im Verlaufe der normalen Entwicklung durch Persistenz der hinteren Hauptverbindung infolge Ausbleibens der Klappenbildung an der Hinterwand des Ohrkanals falsch ist, oder ob in diesem

untersuchten Falle irgendwelche besonderen Verhältnisse die Persistenz der hinteren Hauptverbindung trotz erfolgter Klappenbildung auch an der Hinterwand des Ohrkanals bedingt hatten. Um diese Frage zu entscheiden, entschloß ich mich, ein Präparat der Sammlung des Bonner Instituts, das ebenfalls die von Schmaltz als besondere Form aufgestellte Herzmißbildung zeigte, mikroskopisch zu untersuchen.

Das Präparat war als „Defekt der Scheidewände des Herzens bei Atresia ani" bezeichnet und stammte laut Etikette von der Sektion 127 des Jahres 1884. Aus dem noch vorhandenen, aber sehr unvollständigen Sektionsprotokolle geht hervor, daß es sich um einen 2 Tage alten Knaben gehandelt hatte, der offenbar wegen der Atresia ani in die chirurgische Klinik aufgenommen worden war. Das in Alkohol konservierte Präparat betraf die ganzen Brust- und Halsorgane in Zusammenhang und zeigte außer der Herzmißbildung eine totale Obliteration resp. ein Fehlen des Isthmus der Aorta; der weite Ductus arteriosus ging als direkte Fortsetzung der Pulmonalis in die Aorta descendens über, die keinerlei Verbindung mit dem Aortenbogen aufwies. Das an beiden Seitenkanten eröffnete Herz war von entsprechender Größe und zeigte außer dem persistierenden Foramen primum, dem Defekt des hinteren Abschnitts der Kammerscheidewand, dem Ostium atrioventriculare commune und ebenfalls nur zwei Lungenvenenostien keine weiteren Mißbildungen. Der Scheidewanddefekt war relativ viel größer als in dem ersten Falle; das Septum atriorum bildete eine nur wenig in den Vorhofabschnitt vorragende Sichel, die ein großes Foramen ovale enthielt und keine Andeutung eines Septum secundum zeigte. Ein vielleicht bedeutungsvoller Unterschied gegenüber dem ersten Falle bestand darin, daß das große hintere gemeinsame atrioventrikuläre Klappensegel nicht so weit, wie im ersten Falle, den oberen Rand des Septum ventriculorum überlagerte und nicht mit ihm verwachsen, vielmehr nur durch einzelne kurze Sehnenfäden mit ihm verbunden war. Dadurch erschien der klappenfreie „nackte" Abschnitt des oberen Kammerseptumrandes wesentlich größer als im ersten Falle.

Das Herz wurde nach weiterer Härtung in toto in Paraffin eingebettet und, wiederum von oben beginnend, in eine Querschnittsserie von 1440 Schnitten (von anfangs je 15, später je 20 μ Dicke) zerlegt.

Bis zum 800. Schnitte ist das Vorhofseptum getroffen, zunächst als kontinuierlicher Strang, der Vorder- und Hinterwand des Vorhofabschnittes miteinander verbindet, dann entsprechend dem offenen Foramen ovale im mittleren Teile unterbrochen, dann wieder kontinuierlich und schließlich nur noch als von der Hinterwand frei in das Lumen vorragender, allmählich kleiner und kleiner werdender Sporn, der die hintere Begrenzung des vorn weiter kranialwärts reichenden Foramen primum bildet. Gleichzeitig ist vorn die Wurzel der quer getroffenen Aorta erreicht, aus deren Hinterwand sich vom 800. Schnitte ab das große vordere gemeinsame atrioventrikuläre Klappensegel zu entwickeln beginnt. Vor der Aorta ist die Pulmonalis noch oberhalb ihres Ostiums schräg getroffen. Rechts von der Aorta ist bereits das Myokard der Ventrikelbasis erreicht. Vom 830. Schnitte ab wird das Septum zwischen Aorta und Pulmonalis, in der Klappenteile getroffen sind, muskulös; die Muskulatur tritt vom 910. Schnitte ab in Verbindung mit der rechts getroffenen Ventrikelbasismuskulatur. In der Hinterwand des Herzens, die in diesem Teile der Serie durch das etwa 5 mm weite Foramen primum von der Aortenwurzel resp. dem großen vorderen Atrioventrikularsegel getrennt ist, mündet der Sinus coronarius in den rechten Vorhof ein; wie in dem ersten Falle ist auch hier die Ausbildung der Valvulae Eustachii und Thebesii ausgeblieben. Zwischen dem 900. und 1000. Schnitte der Serie wird an der Hinterwand beiderseits seitlich die Atrioventrikulargrenze überschritten, während in dem mittleren (septalen) Abschnitte die Vorhofsmuskulatur wesentlich weiter nach abwärts reicht. Es ist also auch in diesem Falle die Ebene des Atrioventrikularostiums von vorn oben nach hinten unten schräg gestellt. Im Schnitte 1010 ist an der Hinterwand im septalen Abschnitt, der gegenüber den seitlichen Partien taillenförmig eingeschnürt erscheint, das epikardiale Bindegewebe mit mehreren größeren Ästen der Kranzarterie gegen das Lumen zu vorgedrungen und hat die Vorhofsmuskulatur auf einen relativ schmalen Streifen, der direkt unter dem leicht verdickten Endokard liegt, reduziert. Beiderseits seitlich dieses Streifens reicht das Bindegewebe bis an das verdickte Endokard heran, aus dem sich hier die Klappenbildung zu entwickeln beginnt. Am linken

Ende des Streifens von Vorhofsmuskulatur sieht man in diesem Schnitte zuerst das Auftreten von spezifischer Muskulatur in Gestalt einer rundlichen Knotenformation, die gegen das Lumen zu noch von einer schmalen Lage gewöhnlicher Vorhofsmuskulatur bedeckt wird und mit dieser in innigem Zusammenhang steht. Der Hinterwand gegenüber ist vorn das große vordere gemeinsame Klappensegel in großer Ausdehnung getroffen, das an seinen beiden Enden nicht mehr mit der Vorder- resp. Seitenwand zusammenhängt und linkerseits die spaltförmige Aortenausflußbahn, rechterseits den sich nach hinten um das muskuläre Septum bulbi herum in die Aortenausflußbahn eröffnenden Conus arteriorus dexter begrenzt; der Konus erstreckt sich hornartig gekrümmt vorn weit nach links, wo an seinem Ende noch Klappenteile des Pulmonalostiums getroffen sind. — In den folgenden Schnitten der Serie tritt eine immer stärkere Reduktion der Vorhofsmuskulatur im septalen Abschnitt der Hinterwand ein, während gleichzeitig ein ziemlich kräftiger Kranzarterienzweig in die Knotenformation eindringt und sich in ihr aufsplittert. Mit der Reduktion des Vorhofmyokards in frontaler Richtung nimmt die Ausdehnung der seitlich von ihm vor sich gehenden Klappenbildung allmählich zu und gleichzeitig breitet sich von beiden Seiten her das Ventrikelmyokard gegen den mittleren Abschnitt in der Hinterwand weiter aus, bis schließlich im 1170. Schnitte die Vorhofmuskulatur bis auf die Knotenbildung vollständig geschwunden ist, die beiderseitige Kammermuskulatur sich hinter dem subendokardial im septalen Abschnitt gelagerten Knoten miteinander vereinigt hat und an der ganzen Hinterwand bis auf die Stelle, wo der Knoten subendokardial liegt, Klappenteile sich sozusagen vom Endokard abgelöst haben. Gleichzeitig ist vorn in den Schnitten der Introitus des Conus arteriosus dexter immer weiter geworden, so daß im 1170. Schnitte ein gemeinsamer Ventrikelraum hinten von dem großen vorderen Klappensegel begrenzt wird; dieser vorn getroffene Ventrikelabschnitt wird durch das von der linken Vorderwand aus sich stumpf-konisch vorwulstende Septum bulbi in einen linken und rechten Ventrikel geteilt. Im 1240. Schnitte ist es auch im septalen Abschnitt der Hinterwand, also vor dem subendokardial gelegenen, allmählich im Querschnitt wesentlich kleiner gewordenen Knoten, zur Klappenbildung gekommen, so daß nunmehr vorn wie hinten das gemeinsame Ostium atrioventriculare von kontinuierlich getroffenen Klappenteilen begrenzt wird. Zugleich mit dem Auftreten der Klappenbildung im hinteren septalen Abschnitt buckelt sich dieser nach vorn gegen das Lumen vor, an der linken Seite das spezifische Muskelbündel subendokardial tragend. Vom 1240. Schnitte ab trifft man ferner an der hinteren linken Fläche des Septum bulbi subendokardial auf spezifische Muskelbündelchen, die sich durchaus so wie Teile des linken Schenkels des Atrioventrikularsystems verhalten. — Weitere Veränderungen treten insofern in den nächsten Schnitten der Serie auf, als das vordere gemeinsame Klappensegel zunächst nicht mehr als kontinuierliches Band getroffen erscheint, sich vielmehr sozusagen in seine Sehnenfäden auflöst, und alsdann auch das hintere Segel sich analog verhält; ferner insofern als die hintere Vorbuckelung im septalen Abschnitt weiter nach vorn reicht und dem von vorn her sich mehr und mehr konisch vorwölbenden Septum bulbi entgegenstrebt, wobei vorn wie hinten die spezifische Muskulatur ihre subendokardiale Lage beibehält. Dadurch nähern sich die hintere septale Vorbuckelung und das Septum bulbi einander mehr und mehr, bis sie schließlich im 1410. Schnitte aneinander stoßen und im 1415. Schnitte ineinander übergehen. Damit ist in der Serie der untere Rand des Septumdefektes, resp. der obere Rand des Ventrikelseptums erreicht. Gleichzeitig vereinigt sich an der Übergangsstelle links subendokardial die hintere spezifische Muskulatur mit der vorderen, die, wie gesagt, in ihrem Verhalten dem linken Schenkel entspricht, und von der vereinigten Masse trennt sich ein kleiner Komplex ab, der, von Bindegewebe umschlossen, in den nächsten Schnitten intermuskulär nach rechts und vorn rückt und sich dadurch als rechter Schenkel des Atrioventrikularsystems erweist.

So zeigt die mikroskopische Untersuchung auch dieses Falles von Ostium atrioventriculare commune, daß an der Hinterwand des Ohrkanals die Kontinuität der Muskulatur erhalten geblieben und die persistente hintere Hauptverbindung zum Atrioventrikularsystem geworden ist, während die vorderen Nebenverbindungen zurückgegangen sind. Der Befund von zunächst isoliert auftretenden Teilen des linken Schenkels subendokardial an der linken Fläche des Septum bulbi ist nach dem

Verhalten dieser Teile in späteren Abschnitten der Serie so zu erklären, daß das aus den am weitesten ventrikelwärts reichenden Vorhofsfasern im septalen Abschnitt der Hinterwand heraus differenzierte Atrioventrikularsystem auf dem nach oben konkaven Rande des Ventrikelseptums in links subendokardialer Lage als Knoten und Crus commune nach vorn zieht, am tiefsten Punkte des konkaven oberen Septumrandes sich teilt und daß der aus der Teilung hervorgegangene linke Schenkel entsprechend dem sichelförmigen, nach oben verlaufenden und sich mit dem Septum bulbi vereinigenden vorderen Teile des Septumrandes subendokardial eine Strecke weit nach aufwärts zieht, dann umbiegt und sich nach abwärts zu an der medialen Fläche der Aortenausflußbahn in normaler Weise fächerförmig ausbreitet. Von einer Kontinuität zwischen den vorderen Teilen des Atrioventrikularsystems und der in das vordere gemeinsame Klappensegel sich einsenkenden Muskulatur der Vorhofsvorderwand ist jedenfalls nichts nachzuweisen, woraus hervorgeht, daß die vordere atrioventrikuläre Nebenverbindung, die ich in zwei Fällen trotz Entwicklung der hinteren Hauptverbindung persistieren sah, in diesem Falle vollständig sich zurückgebildet hat.

Mit dem Befunde der Persistenz der hinteren Hauptverbindung als Atrioventrikularsystem auch in diesem zweiten Falle von Ostium atrioventriculare commune fällt die Annahme, daß in dem ersten beschriebenen Falle besondere Verhältnisse, die in der auffallend weiten Auflagerung des hinteren gemeinsamen Klappensegels auf dem oberen Ventrikelseptumrande und in der mehrfachen fleckförmigen Verwachsung des Segels mit dem Septum möglicherweise zu erblicken waren, in sich zusammen, da diese Verhältnisse in dem zweiten Falle nicht vorlagen, und es ergibt sich die Frage, ob die Auffassung über die sekundäre Unterbrechung der ursprünglich kontinuierlichen Muskulatur des Herzschlauches an der Atrioventrikulargrenze bei der Klappenbildung, sowie über die Persistenz der hinteren Hauptverbindung wegen Ausbleibens der Klappenbildung im septalen Abschnitt nicht einer Revision unterzogen werden muß. Bei der Bildung des Atrioventrikulartrichters durch die Einstülpung des Vorhofs in den Ventrikel im Bereich des Ohrkanals dringt nach dieser Auffassung das epikardiale Bindegewebe kragenförmig zwischen den beiden Muskellamellen, die die Wandung des Trichters bilden, gegen das Lumen vor, um die Muskulatur schließlich an ihrer Umbiegungsstelle zu durchbrechen und selbst zur fibrösen Mittelplatte der Klappensegel zu werden. An der Hinterwand des Ohrkanals liegen normalerweise die Verhältnisse insofern anders, als durch die Verschmelzung des hinteren und vorderen Endothelkissens hier die Klappenbildung ausbleibt und das auch hier vordringende epikardiale Bindegewebe als Septum intermedium unterhalb der vereinigten Endothelkissen auf dem oberen Rande des Ventrikelseptums bis zum hinteren Abschnitt des Septum bulbi vorwächst, wobei es die Muskulatur der Hinterwand des Ohrkanals sozusagen vor sich herschiebt und, ohne sie zu durchbrechen, zum Atrioventrikularsystem umgestaltet, umscheidet und isoliert. Auf Grund dieser für die normale Entwicklung zweifellos zutreffenden Beobachtung von Franklin P. Mall u. a. nahm ich an, daß für die Unterbrechung der Muskulatur auch an der Hinterwand des Ohrkanals unter pathologischen Verhältnissen das Ausbleiben der Verschmelzung der Endothelkissen maßgebend sein müsse, da dadurch die Klappenbildung an der ganzen Zirkumferenz des Ohrkanals erfolgen,

mithin das Vordringen des epikardialen Bindegewebes auch im septalen Abschnitt zu einer Durchbrechung der vorgestülpten Muskulatur führen werde, und postulierte für das Herz mit persistierendem Ostium atrioventriculare commune das Ausbleiben der hinteren atrioventrikulären Hauptverbindung, das ich im Cor biloculare nachgewiesen hatte.

Diese Schlußfolgerung begründete sich auf den Voraussetzungen, daß erstens die Klappenbildung im septalen Abschnitte sich bei Persistenz des Ostium atrioventriculare commune ebenso gestaltet wie unter normalen Verhältnissen an den seitlichen Teilen der Zirkumferenz des Ohrkanals und daß zweitens es gleichgültig sei, ob das Ventrikelseptum völlig fehlt oder nur so niedrig bleibt, daß es die Verschmelzung der Endothelkissen unmöglich macht, daß vielmehr nur die Persistenz des Ostium atrioventriculare commune für die Unterbrechung der Muskulatur an der Hinterwand maßgebend sei. Die Untersuchung der beiden Fälle von persistierendem, gemeinsamen venösen Ostium hat nun aber ergeben, daß beide Voraussetzungen nicht richtig sind, daß einerseits die Klappenbildung im septalen Abschnitte abweicht von der an den lateralen Partien und daß andererseits offenbar doch das Vorhandensein eines, wenn auch nur niederen Septum ventriculorum für das Bestehenbleiben der hinteren Hauptverbindung von Bedeutung ist.

Bei Ausbleiben der Verschmelzung der Endothelkissen geht nach meinen Befunden die Klappenbildung aus dem hinteren Endothelkissen in derselben Weise vor sich, wie die Bildung der normalen medialen Klappensegel nach erfolgter Verschmelzung der Endothelkissen aus der linken resp. rechten Hälfte des Verschmelzungsproduktes: hier wie dort kommt es nicht zu einem Vordringen epikardialen Bindegewebes in die mittlere Schicht der sich bildenden Klappe, wie man es bei der Bildung der lateralen Klappensegel direkt beobachten kann; die Klappensegel sind vielmehr ausschließlich das Produkt der vorwuchernden Endothelkissen, in die nur eine Strecke weit die Muskulatur von der Basis her hineingezogen wird, die aber niemals wie die lateralen Segel aus den fünf Schichten von His (1. Endokard; 2. Muskulatur; 3. fibröse Mittelplatte; 4. Muskulatur; 5. Endokard) sich zusammensetzen. Es geht somit das hintere gemeinsame Klappensegel bei Ostium atrioventriculare commune nicht aus dem in den Ventrikel vorgestülpten unteren Vorhofsabschnitt hervor, entwickelt sich vielmehr durch Vorwuchern des hinteren Endothelkissens, das seinerseits, wie die Präparate der beiden Fälle mit Sicherheit schließen lassen, der eingestülpten hinteren Vorhofswand aufgelagert ist. Daraus erklärt es sich, daß in beiden Serien im septalen Abschnitt der Hinterwand bereits das hintere gemeinsame Klappensegel getroffen ist, wenn hinter ihm noch Vorhofsmuskulatur in den Ventrikel, also unterhalb die Atrioventrikulargrenze herabreicht; das ist eben die bei der Bildung des Atrioventrikulartrichters in den Ventrikel eingestülpte Vorhofsmuskulatur. Das epikardiale Bindegewebe dringt im septalen Abschnitt der Hinterwand dementsprechend auch nicht in die Klappe ein, schiebt sich vielmehr unter die eingestülpte Vorhofsmuskulatur, drängt diese gegen das Ventrikellumen und wird sie nur dann schließlich durchbrechen und sich mit dem Endokard vereinigen, wenn überhaupt keine Kammerscheidewand vorhanden ist, wie im Cor biloculare oder im Cor triloculare biatriatum. Ist aber die Kammerscheidewand, wenn auch nur rudimentär entwickelt, so wird das epikardiale Bindegewebe in analoger Weise, wie in der Norm als Septum intermedium, die Vorhofsmuskulatur an dem vor-

springenden oberen Rande der Kammerscheidewand vor sich herschieben und von der Umgebung isolieren, ohne die muskuläre Kontinuität irgendwo zu unterbrechen.

Es besteht demnach die Anschauung, daß die ursprünglich kontinuierliche Muskulatur infolge der Klappenbildung an der Atrioventrikulargrenze die Unterbrechung erfährt, nach wie vor zu Recht; nur die Annahme, daß das Atrioventrikularsystem als Rest der Hinterwand des Ohrkanals deshalb normaler Weise erhalten bleibt, weil im septalen Abschnitte die Klappenbildung an der Hinterwand ausbleibt, bedarf einer Korrektur dahin, daß nicht das Ausbleiben der Klappenbildung es ist, das die Persistenz der Kontinuität hier garantiert, sondern daß das Vorhandensein des oberen Randes des Septum ventriculorum für die Erhaltung der hinteren Hauptverbindung maßgebend ist, da der obere Rand des Septums, der sich direkt unterhalb der Atrioventrikulargrenze an der Ventrikelhinterwand inseriert, das Vordringen des epikardialen Bindegewebes als Septum intermedium unterhalb des hinteren Endothelkissens ermöglicht und dadurch es auch nicht zu einer Unterbrechung der vorgeschobenen Muskulatur der Hinterwand im septalen Abschnitt kommen läßt. Ist diese Auffassung richtig, so muß die hintere Hauptverbindung dann unterbrochen werden, wenn, wie in dem von mir untersuchten Falle von Cor biloculare, auch nicht eine Andeutung eines Ventrikelseptums vorhanden ist, wobei es theoretisch wenigstens einerlei sein muß, ob eine Verschmelzung der Endothelkissen — am unteren Rande des vollkommen herabgewachsenen Septum atriorum etwa — erfolgt ist oder nicht. Die hintere Hauptverbindung wird also nur im Cor biloculare und im Cor triloculare biatriatum fehlen, was für das dreikammerige Herz noch zu beweisen ist.

Aus dem mikroskopischen Befunde der beiden untersuchten Fälle geht weiter aber hervor, daß die Annahme einer „völlig mangelnden oder verkümmerten Bildung der Spina vestibuli oder wenigstens des Septum intermedium", die Schmaltz zur Erklärung des persistierenden Ostium atrioventriculare commune bei den von ihm als typische Form bezeichneten angeborenen Herzfehlern heranzog, einer Berichtigung bedarf, da das von hinten vordringende epikardiale Bindegewebe im septalen Abschnitte als Spina vestibuli oder Septum intermedium aufzufassen ist, das bis zum Septum bulbi nach vorn hin zu verfolgen ist, allerdings aber insofern nicht zur vollkommenen Ausbildung gelangt ist, als von einem Septum membranaceum in beiden Fällen auch mikroskopisch keine Andeutung nachzuweisen war. Für das Ausbleiben der Verschmelzung der Endothelkissen kommt demnach nicht das Fehlen des Septum intermedium, sondern nur der Befund in Betracht, daß weder das Vorhofseptum noch die Kammerscheidewand sich mit ihren freien Rändern der Ebene des Ostium atrioventriculare so weit genähert haben, daß entweder der Rand des einen oder der des anderen den vorwuchernden Kissen als Gleitbahn hätte dienen können.

Schließlich bedarf die Frage nach den Bedingungen, die zur Persistenz der rechten vorderen Mallschen Nebenverbindung führen, noch der Erörterung. Ich habe diese Nebenverbindung im ganzen dreimal im fertigen Herzen nachgewiesen: einmal bei Fehlen der hinteren Hauptverbindung im Cor biloculare und zweimal bei gleichzeitiger hinterer

Hauptverbindung in Herzen mit schweren Mißbildungen, die mit dem Cor biloculare nur das Gemeinsame hatten, daß bei allen drei Fällen eine totale Verschiebung des zentralen Bindegewebsapparates vorlag: in allen drei Fällen war „die Verschmelzung des Trigonum fibrosum dextrum (d. h. des gemeinsamen Abschnittes der beiden Annuli fibrosi atrioventriculares) mit der Aortenwurzel ausgeblieben“ [3]). Diesem Ausbleiben der Verschmelzung schrieb ich deshalb eine Bedeutung beim Zustandekommen der Persistenz der vorderen Nebenverbindung zu und glaubte annehmen zu dürfen, „daß die Unterbrechung der während der normalen Entwicklung zeitweilig von Mall beobachteten vorderen Nebenverbindung durch die Verschmelzung des Trigonum fibrosum dextrum mit der Aortenwurzel erfolgt.“ In den beiden vorliegenden Fällen war es infolge des Ausbleibens der Verschmelzung der Endothelkissen nicht zur Bildung eines Trigonum fibrosum dextrum und damit natürlich auch nicht zu dessen Verschmelzung mit der Aortenwurzel gekommen, und trotzdem waren die Nebenverbindungen unterbrochen worden. Das Herzskelett bestand beide Male in ganz analoger Weise, wie im Cor biloculare, aus dem einheitlichen Annulus fibrosus, der im vorderen Abschnitt gleichzeitig die Hinterwand der Aortenwurzel bildete, und ferner aus dem hinteren, unterhalb des hinteren Endothelkissens als Septum intermedium vorgewucherten epikardialen Bindegewebe, das um den hier persistierenden Atrioventrikularknoten eine Art von hinteren zentralen Bindegewebskörper gebildet hatte. Das verschiedene Verhalten der vorderen Nebenverbindung bei analoger Verschiebung des Herzskeletts in den früher untersuchten und in den jetzt beschriebenen Fällen ist vielleicht aus einem Befunde zu erklären, der mir schon bei der früheren Untersuchung aufgefallen war: in den beiden Fällen mit gleichzeitig persistierender hinterer Haupt- und vorderer Nebenverbindung zeigte nur diese letztere die Charaktere der spezifischen Muskulatur, während die Muskulatur der hinteren Hauptverbindung „ungefähr bis zur Vereinigung mit dem vorderen Atrioventrikularbündel den Charakter der Vorhofsmuskulatur, aus der sie hervorging, behielt“, so daß es den Anschein hatte, „als ob in diesen Fällen hinten nur die passive Isolierung, vorn dagegen außerdem aktive Differenzierungsvorgänge zur Entwicklung des Atrioventrikularsystems geführt haben“. In den jetzt untersuchten beiden Fällen ist dagegen der spezifische Charakter der hinteren Hauptverbindung von vornherein vorhanden und auch da schon deutlich ausgesprochen, wo von einer Isolierung noch keine Rede ist, der Knoten vielmehr in die Vorhofsmuskulatur eingelassen erscheint. Diese verschiedene Differenzierung der persistierenden hinteren Hauptverbindung bedingt möglicherweise das verschiedene Verhalten der vorderen Nebenverbindung bei sonst gleichliegenden Verhältnissen: bleibt die Differenzierung zur spezifischen Muskulatur aus irgendwelchen Gründen aus, so persistiert die vordere Nebenverbindung und tritt sozusagen vikariierend als spezifische Muskulatur für die nicht spezifische Hauptverbindung ein, und andererseits führt die frühzeitige Ausdifferenzierung dieser zum Schwunde jener.

[3]) Mönckeberg, J. G., Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikularsystems usw. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkr. VII. p. 273. 1915.



Kongenitaler Defekt des Aortenbogens.

Von Dr. **Erich Letterer**, Assistent am Institut
(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Direktor: Geheimer Hofrat Prof. Dr. M. B. Schmidt.)

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Unter den nach mehreren Tausenden zählenden Fällen von Herzmißbildungen stellt die Beobachtung eines kongenitalen Defektes des Aortenbogens eine exquisite Seltenheit dar. In der bis zum Jahre 1910 umfassend bearbeiteten Literatur gibt Herxheimer (12) nur neun Fälle an. Berblinger (10) erhöht durch Mitteilung eines eigenen Falles in einer zusammenfassenden Arbeit über Herzmißbildungen von 1921 diese Zahl auf zehn und durch eine eigene Beobachtung aus dem Frühjahre 1922 bin ich in der Lage, einen weiteren Fall dieser so seltenen Erscheinung mitzuteilen.

Aus der Krankengeschichte, aufgenommen in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg, ist kurz folgendes zu entnehmen:

Das Kind M. H. wurde am 23. Mai 1922 als zweites Kind der Frau R. M. völlig spontan geboren. Die Mutter gibt den gänzlich normalen Verlauf der Gravidität an. Hereditätserscheinungen sind nach keiner Richtung hin in der Familie nachzuweisen. Das Kind ist blaß und kalt, atmet schwer und kommt am 27. Mai 1922 trotz Kampfer und heißen Bades zum Exitus. Es wird die Möglichkeit eines kongenitalen Herzfehlers angenommen. Herzgeräusche waren nicht zu hören.

Die Sektion wurde am 29. Mai 10 Uhr a. m. von mir vorgenommen und es ergab sich der folgende Befund:

47 cm langes, gut entwickeltes weibliches Kind mit allen Zeichen der Reife. Hautfarbe etwas zyanotisch. Brust: Thymusdrüse groß, jedoch dem Alter entsprechend. Bei der Eröffnung des Herzbeutels findet sich in diesem eine geringe Menge klares Serum. Das Epikard ist glatt und glänzend. Auf der Rückseite des Herzens schneidet der Sulcus coronarius, besonders an der Grenze zwischen linkem Ventrikel und Vorhof auffallend tief ein. Auch ist die Incisura apicis tiefer als gewöhnlich ausgeprägt. Der rechte Ventrikel erscheint etwas breit und es fällt sofort auf, daß der als Pulmonalis aus dem rechten Ventrikel entspringende Arterienstamm wesentlich dicker und stärker ist, als es der Norm entspricht. Hals- und Brustorgane werden in situ der Leiche entnommen und es findet sich bei Freipräparierung der Gefäße folgendes Bild: Aus dem Conus pulmonalis entspringt ein starkes Gefäß, das bald darauf zu beiden Lungen hin je einen kräftigen Ast als Pulmonalarterien abgibt. Kurz darauf gibt es einen weiteren kleineren Ast nach links hin ab (Arteria subclav. sin.), um dann im Bogen um die linke Seite der Trachea als Aorta descendens ohne irgend eine Veränderung in der Weite oder Beschaffenheit seines Lumens mit völlig regulärer Abgabe der Arteriae intercostales weiter zu verlaufen. Sie endet mit einer der Regel entsprechenden Aufteilung in zwei Arteriae iliacae communes.

Aus dem linken Ventrikel kommt eine, hinter dem rechtsseitigen Gefäß gelegene Arterie, welche die erstere hinten überkreuzt und, nach rechts oben verlaufend, sich bald in zunächst zwei Äste aufteilt. Von diesen stellt der rechte, etwas stärkere die Arteria anonyma, der linke die Arteria carotis communis sin. dar. Die Anonyma teilt sich nach kurzer Verlaufsstrecke in die Carotis comm. dextra und Subclavia dextra auf. Die Stärke dieses aus dem linken Ventrikel kommenden Arterienstammes ist wesentlich geringer als die des rechten und die lichte Weite seines Lumens erreicht gerade die Hälfte des anderen. Das Lumen der aus dem linken Herzen entsprungenen Arterie ändert sich bis zu seiner ersten Teilung so gut wie nicht; dann setzt jedoch das Lumen unter Bildung eines ganz schmalen und niederen ringförmigen Walles plötzlich ab, um sich darauf in Carotis und Anonyma völlig aufzuteilen.

Die Klappen am Conus arteriosus sind völlig intakt, nur der Nodulus Arantii fehlt auf der hinteren und der linken vorderen Klappe. Das Endokard unter dem Rand der hinteren Klappe ist in geringer Ausdehnung milchig getrübt. Die Trübung läuft nach unten spitz zu. Die Trikuspidalklappe des rechten Ventrikels und die Bicuspidalis im linken Ventrikel sind gut ausgebildet und völlig intakt. Dagegen hat die, aus dem linken Ventrikel entspringende Arterie praktisch nur zwei Taschenklappen, dadurch, daß nur die hintere Klappe ganz normal und die Scheidewand zwischen zwei der Klappen nur mangelhaft in Form einer ganz schmalen, im Grune des Sinus endenden Leiste ausgebildet ist; es fließen so die beiden Sinus Valsalvae ineinander über. Dabei ist die daraus resultierende Klappe eben so groß als die normal ausgebildete. Je eine der beiden Koronararterien entspringt kurz oberhalb der eben beschriebenen, mangelhaft ausgebildeten Klappen. Daraus läßt sich schließen, daß die normal ausgebildete Klappe die hintere, die beiden anderen ineinander überfließenden die rechte und linke darstellen.

Im Septum interventrikulare besteht eine offene Kommunikation zwischen beiden Ventrikeln in Form eines viereckigen, mit einer Spitze nach oben endenden Septumdefektes. Diese Spitze liegt hart am unteren Rande der rechten Semilunarklappe am linken arteriellen Ventrikelostium. Die obere hintere Kante des annähernd viereckigen Defektes wird begrenzt vom unteren Rand des Septum membranaceum, ist hier also rein fibrös, während die gesamte übrige Begrenzung des Defektes muskulöser Natur ist. Seine Längsausdehnung ist 6 mm, seine Breitenausdehnung 5 mm. Vom rechten Ventrikel her wird sein Lumen in einer Breite von ½—1 mm von einem Zipfel der hinteren Trikuspidalklappe gedeckt. Eine Corda tendinea inseriert direkt auf der Mitte des unteren Randes des Septumdefektes. Der zunächst scheinbar vergrößerte rechte Ventrikel ergibt bei der linearen Ausmessung (K i r c h 13) der Norm völlig entsprechende Zahlenwerte für die Weite des rechten Ventrikels, Vorhofs und des Conus pulmonalis. Der linke Vorhof ist nicht vergrößert, dagegen findet sich im linken Ventrikel eine schon durch den Aspekt festzustellende deutliche Dilatation, in der Hauptsache im Bereich der Aortenausflußbahn, einschließlich der Vorderwand des linken Ventrikels, in geringem Grade auch im Bereich der Hinterwand und der Einflußbahn. Der vordere Papillarmuskel ist bedeutend, der hintere in geringem Grade „heraufgerutscht" (K i r c h 13); dabei sind beide merklich abgeplattet. Die Spitze des linken Ventrikels hat deutliche Kugelform. Das rechte Herzohr hat eine etwas starke Breitenausdehnung, das linke ist auffallend klein, jedoch sonst beide ohne Befund. Der Sinus coronarius ist als kleines Grübchen vorhanden, seine Valvula nur angedeutet. Das Foramen ovale hat eine Längsausdehnung von 4 mm. Die Valvula foraminis ovalis verschließt das Lumen nicht völlig, sondern läßt in der Richtung der Herzlängsachse eine segmentförmige Öffnung von 2 mm Breite frei.

Unter der Pleura beider Lungen finden sich auf der Basis und den übrigen Flächen mehrere, etwa hirsekorngroße Blutungen. Die rechte Lunge zeigt eine abnorme Lappung, und zwar findet sich hier an der Unterfläche des Mittellappens ein die Incisura interlobularis deckender, kleiner vierter Lappen und ein an diesem nach oben zu hängender noch kleinerer fünfter Lappen. Der vierte Lappen reicht bis zu dreiviertel an die Peripherie, der fünfte eben bis zur Hälfte. Das Parenchym der Lungen hat keine Besonderheiten aufzuweisen. Vielfach finden sich noch kleine Atelektasen. Die Bronchien o. B. Der übrige Befund bietet nichts Wesentliches.

Mikroskopisch: Die Untersuchung der vor der Aufteilungsstelle der Aorta gelegenen wallartigen Verdickung der inneren Gefäßwand ergibt eine hier liegende Verdickung der Media, wobei besonders die elastischen Fasern vermehrt und auffallend stark geschlängelt sind. Die Aorta ascendens zeigt keine Abweichung vom normalen Befund. Auch die Herzmuskulatur ist unverändert. In den Lungen finden sich zahlreiche herdförmige Atelektasen und viel Schleim und Epithelien in den Bronchien und Bronchiolen.

Wir haben hier also einen Fall der äußerst seltenen Herzmißbildungen vor uns, bei dem der Aortenbogen völlig fehlt und die Verbindung der Aorta descendens mit dem Herzen durch den in seiner ganzen ursprünglichen Größe vikariierend erhalten gebliebenen Ductus Botalli aufrecht erhalten wird. Die Aorta ascendens teilt sich dann nur in die für die obere Körperhälfte nötigen Arterien auf. (Siehe Abb. 1, 2 und 3.)

Auf die vorliegende Literatur näher einzugehen, erübrigt sich, da die meisten bekannten Fälle von Kohl (9), der einen von Herxheimer beobachteten Fall publizierte, in seiner Arbeit ausreichend gewürdigt sind. Auch schließe ich mich Kohls (9) Ansicht an, daß in allen Fällen kausalgenetisch wohl zu unterscheiden ist zwischen völligem Fehlen des Aortenbogens und solchen Fällen, in denen der Aortenbogen wohl angelegt war, aber später erst durch Schrumpfungs- oder Stenosenvorgänge mehr oder weniger wieder verloren gegangen ist.

Reine Fälle von kongenitalem Aortenbogendefekt gibt es nur sehr wenige und außer den bei Kohl (9) zitierten Fällen dieser Art sind nur noch wenige Beobachtungen zu erwähnen. Beiläufig nur der schon von Vierordt (17) und Herxheimer (12) erwähnte Fall 6 von Volbeding (8), der sich bei Kohl (l. c.) nicht findet, bzw. dort mit Fall 1 von Volbeding (8) verwechselt ist. Sodann erwähnt Herxheimer (l. c. S. 432) einen Fall von Seidel (2) unter dem Kapitel der Transposition, welcher jedoch in unser Kapitel zu rechnen ist. Jedenfalls konnte ich feststellen, daß die von Herxheimer (l. c. S. 432) gegebene Beschreibung des Falles Seidel (2) („ein Gefäß, welches aus dem linken Ventrikel kam, versorgte beide Lungen und teilte sich dann in zwei Karotiden und rechte Subclavia“) mit dem lateinischen Texte des Autors nicht identisch ist, welcher angibt, daß in dem von ihm beschriebenen Präparat der Kieler Sammlung des Anatomischen Museums die Aorta nicht aus dem linken, sondern dem rechten Ventrikel entspringt, und aus ihr zwei Äste zu den Lungen abgehen. Aus dem linken Ventrikel kommt eine steil ansteigende Arterie, welche sich in zwei Karotiden und rechte Subclavia aufteilt;[1] die linke Subclavia kommt aus der Aorta descendens. Seidel sieht dabei die aus dem rechten Herzen kommende, normale Lungenäste abgebende Pulmonalis fälschlich für die Aorta an, welcher die nach oben abgehenden Äste fehlen.[2] Aus der eben gegebenen Beschreibung ist aber klar ersichtlich, daß es sich hier nicht um eine Transposition, sondern um



Abbildung 1. *a* Aorta ascendens, *b* Aorta descendens, *c* Abgang der Pulmonaläste, *d* Abgang des Subclavia sin., *e* Subclavia dextra, *f* Carotis comm. dextra, *g* Carotis comm. sin.

[1] Arteria aorta non ex ventriculo cordis sinistro, sed ex ventriculo dextro, scilicet loco arteriae pulmonalis, quae ipsa omnino deest originem suam ducit, ex qua deinde, ... duo ramuli pulmones adeuntes, exoriuntur.

[2] Arcus aortae tribus illis ramis maioribus caret, quibus alia insolita origo.

ein kongenitales Fehlen des Aortenbogens handelt, und daß dieser Fall mit dem unsrigen identisch ist. Es bestand außerdem noch ein Septumdefekt.

Die Frage nach der Entstehungsgeschichte unseres Falles läßt sich, wenigstens formalgenetisch, verhältnismäßig klar beantworten. Der Aortenbogen, der aus der linken vierten Kiemenbogenarterie entsteht, ist hier entweder gar nicht angelegt oder er wurde bei der Zurückbildung der anderen nur vorübergehend bestehenden (erster, zweiter und fünfter Bogen) Kiemenbogenarterien fälschlich wieder mit zurückgebildet. Die Entstehungszeit des vierten Aortenbogenpaares fällt in die zweite Hälfte des ersten Embryonalmonats bei etwa vier bis fünf mm langem Embryo. Die Rückbildungszeit der weiter kaudal gelegenen Bogen fällt in das Ende der vierten oder den Anfang der fünften Woche. Beide Zeiten fallen also recht nahe zusammen und wir können somit die teratogenetische Terminationsperiode in die Zeit zwischen dritte und fünfte Embryonalwoche verlegen.

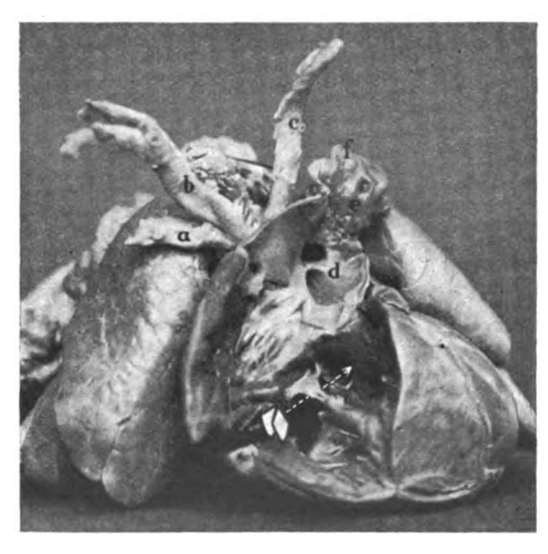


Abbildung 2. Rechter Ventrikel eröffnet. In dem Septumdefekt steckt eine Nadel mit weißer Fahne. *a* Subclavia dextra, *b* Carotis comm. dextra, *c* Carotis comm. sin., *d* Abgang der Pulmonalarterien, *e* Abgang der Subclavia sin., *f* Aorta descendens.

Welche von den beiden eben genannten Möglichkeiten der Entstehung mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, ist kaum zu sagen. Es steht nur fest, daß der allererste Anfangsteil des vierten Aortenbogens auf der rechten Seite vorhanden ist; denn rechts entsteht ja die hier deutlich vorhandene Anonyma aus dem Anfangsteil des vierten Bogens. Auch die rechte Subclavia entspringt völlig normal, deren Anfangsteil ja auch ein Stück des vierten Bogens darstellt. Hier dürfte er also schwerlich ganz gefehlt haben, während auf der linken Seite jede Spur von ihm fehlt. Ich neige zu der Ansicht, daß der Aortenbogen wohl auch links angelegt war, bei den sekundären Rückbildungsvorgängen aber mit zugrunde gegangen ist. Jedenfalls läßt sich auch so die plötzliche, wenn auch nur geringe Lumenverkleinerung und wallartige Mediaverstärkung kurz vor der Aufteilung in Anonyma und Carotis am besten erklären. Es scheint dies auch sonst das allgemeine Bild zu sein, wenigstens berichten alle Autoren vom Vorhandensein einer Arteria anonyma, Cameron (5) sogar von einer Anonyma dextra und sinistra, Volbeding (8) dagegen vom Fehlen derselben.

Auch der Abgang der linken Subclavia aus der Aorta descendens verdient noch kurze Erwähnung. Wie bekannt entwickelt sich der Anfang der rechten Subclavia aus der vierten rechten Kiemenbogenarterie,

während die linke Subclavia als sechster Dorsalzweig der Aorta descendens kaudal vom Ductus Botalli entspringt. Später soll ihre Ausgangsstelle „wandern“, so daß sie dann kranial vom Ductus Botalli zu liegen kommt. B r o m a n n (11) findet es dabei doch schon wahrscheinlich, daß diese „Wanderung“ durch Neubildung eines nichtsegmentalen Aortenzweiges und Zugrundegehen der ursprünglichen Wurzel stattfindet. Eigenartigerweise findet sich nun in der großen Mehrzahl aller mitgeteilten Fälle trotz des Fehlens des Aortenbogens die Arteria subclavia sinistra als Seitenast der Aorta ascendens, also normalerweise kranial. Nur in unserem vorliegenden Fall und den Mitteilungen von V o l b e d i n g (8) und S e i d e l (2) bleibt die Subclavia auf ihrem ursprünglichen Platze stehen. (Abb. 4.) Der Fall V o l b e d i n g ist außerdem seiner ganzen Struktur nach mit dem Fehlen einer Anonyma dextra und dem Ursprung beider Subclaviae hinter den Arteriae pulmonales wohl der einzige, bei dem man die Wahrscheinlichkeit eines schon primären Fehlens der beiden vierten Kiemenbogenarterien annehmen darf.

Abbildung 3. Schematisches Bild der vorliegenden Mißbildung. In Anlehnung an eine Abbildung von K o l l m a n n, Handatlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen, Jena 1907, Teil 2, Fig. 533. Die Verhältnisse beim Neugeborenen zeigend. Der fehlende Teil des Aortenbogens ist schwarz gehalten.

Daß das Fehlen des Aortenbogens in unserem Falle auf einem echten Bildungsfehler beruht, darüber braucht kein Zweifel zu herrschen. Dafür spricht außer der mehrlappigen rechten Lunge noch das offene Foramen ovale, die Ausbildung von nur zwei Aortenklappen und der Septumdefekt, auf welch letztere Erscheinung auch T h o r e l (14) aufmerksam macht.

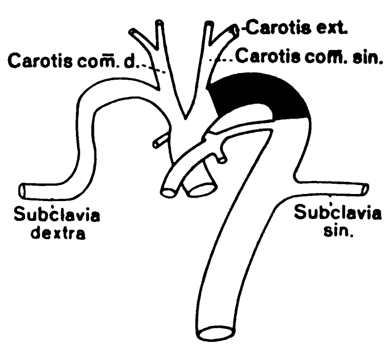


Abbildung 4. Zeigt die Entstehung der beiden Arteriae subclaviae. Der fehlende Teil der Aorta ist schwarz gehalten. Nach Bromann, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen, Wiesbaden 1911, Seite 545.

Um in die vielen Arten von Septumdefekten einige Übersicht zu bringen, hat man dieselben in mehrere Gruppen eingeteilt und seiner anatomischen Lage nach muß der Septumdefekt unseres Falles nach dem Schema von P r e i ß (15) zu Gruppe 3 (Defekte im vorderen Teil der Kammerscheidewand unterhalb des Aortenostiums) gerechnet werden und nach dem Schema von B e r b l i n g e r (10, S. 909) zählt er zu Gruppe 2 A, b (Umschriebene Defekte des Aortenostiums), so daß er nach B e r b - l i n g e r (l. c. S. 909) auf eine Entwicklungshemmung der mittleren Partie des Septum interventriculare zurückzuführen ist. Die Pars

membranacea ist in diesem Falle völlig intakt. (Angaben zu ihrer genauen Abgrenzung gibt Jarisch [16]). Unser ganzer Fall an sich gehört, um dies bei der schematischen Einteilung gleich mit zu erwähnen nach dem von Herxheimer (12) zuletzt aufgestellten Schema in eine Unterabteilung von Gruppe 3, Stenosen der Aorta, woselbst auch die betreffenden Fälle in der Literatur immer anzutreffen sind.

Zum Schluß sei noch eine kurze Betrachtung des sich bei dieser Entwicklungsstörung abspielenden Kreislaufbildes mit seinen funktionellen Auswirkungen auf das Herz gestattet. Es ist eigentümlich, wie verschieden diese Herzen in ihren funktionellen Veränderungen auf genau gleiche anatomische Abweichungen ansprechen. Berblinger (10, S. 908) macht deshalb auch darauf aufmerksam, daß Erwägungen über den Blutkreislauf in derartigen Fällen nur einen beschränkten Wert haben. So finden wir in beinah jedem Falle, in dem überhaupt Bemerkungen über sekundäre Veränderungen am Herzen gemacht sind, verschiedene Angaben. Die häufigsten von den Autoren in unseren speziellen Fällen bemerkte Veränderung ist eine Vergrößerung des rechten Herzens. Aber gerade diese Angaben möchte ich nur mit einer gewissen Vorsicht werten, da ich glaube, daß bei der Beurteilung der Größe des rechten Herzens bei Neugeborenen am leichtesten Beobachtungsfehler einfließen.

Das rechte Herz ist bei Neugeborenen im Verhältnis zum linken größer als später und nimmt nach Kirch (13 S. 288) in der ersten Zeit nach der Geburt an Größe ab. Dieser Umstand führt daher leicht zu einer Überschätzung der Größe des rechten Herzens bei Neugeborenen und auch für meinen vorliegenden Fall war es typisch, daß zunächst ich und mehrere unbeeinflußte Beobachter den rechten Ventrikel stark vergrößert fanden, während die darauf folgende lineare Ausmessung völlig normale Durchschnittswerte für das rechte Herz und die Bestätigung einer Dilatation für das linke Herz ergab.

Vergegenwärtigen wir uns nun das Kreislaufbild meines Falles, so finden wir das gesamte aus Vena cava sup. und inf. zuströmende Blut zunächst im rechten Herzen vereinigt. Von hier geht ein Teil durch die Pulmonalarterienäste zur Arterialisierung in die Lungen. Der restierende Teil geht dann durch die Aorta nach der unteren Körperhälfte, die so konstant nur venöses Blut zugeführt bekommt. Der von den Lungen nach dem linken Ventrikel abgegebene arterialisierte Teil des Gesamtblutes wird nun bei der Herzsystole in die Aorta ascendens getrieben, nachdem ein kleinerer Teil dieses Blutes durch den Septumdefekt wieder nach dem rechten Ventrikel infolge des dort niedrigeren Druckes abgeflossen ist. Die obere Körperhälfte wird auf diese Art nur rein arterielles Blut bekommen, wobei jedoch der linke Arm wieder auszuschließen ist, da ja die linke Arteria subclavia aus der Aorta descendens entspringt. Die Aorta ascendens ist jedoch für die ihr dauernd angebotene Blutmenge viel zu klein. Die Normalweite der Aorta würde bei einem Normalumfang von 20 mm (Kirch 13 S.264) eine Fläche von 31,9 qmm ausmachen, während die Aorta im vorliegenden Falle nur 15 mm Umfang mit einer Fläche von 17,9 qmm hat. Dies bedeutet ein Zurückbleiben der Weite des Aortenostiums von 14,0 qmm unter dem Normalmaß, also nahezu die Hälfte. Die Pulmonalis entspricht dagegen mit 26,0 qmm Umfang und 53,8 qmm Fläche ziemlich den normalen Werten (26,5 mm

erscheinen mir vielmehr als durchaus wesensgleiche, spezifische Bildungen, die in einen Rahmen zu fassen sind, die jedoch je nach der Mächtigkeit des Alterationsgeschehens, des zelligen Exudationsvorganges und der Produktionserscheinungen ein verschiedenes Gepräge zeigen.

Eine lymphomähnliche Reaktion des Leberstützgewebes konnte in den Tierversuchen nicht ersehen werden. Es wird für die menschliche Pathologie zu überlegen sein, ob jene Fälle von Typhus- oder Paratyphuslebern, die einen starken lymphatischen Einschlag hauptsächlich ihres groben Gerüstgewebes zeigen, anders zu deuten sind, als wie der Ausdruck einer spezifischen Wirkung. Sie könnten auch vielleicht als Hinweis dienen auf eine schon von vornherein gegebene vermehrte lypmhozytäre Durchsetzung der Organe oder auf eine gesteigerte, unspezifische lymphozytäre Reaktionsfähigkeit, welche sodann als Zeichen einer Konstitutionsvariante zu gelten hätte.

Literatur.

Adami u. **Nicholls,** The principles of pathology. 2. Bd. 1911 (cit. n. Faber). **Christiansen,** Parabacillose hos Kraeget. Maanedsskrift for Dyrleger XXVI. 1915. **Faber,** Zieglers Beitr. z. Path., Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68, S. 458, 1921. **Fränkel** u. **Simmonds,** Die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen. Hamburg 1886/87. **Friedreich,** Virch.-Arch. Bd. 12, S. 53, 1857. **Gräff,** Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 125, S. 352 und Bd. 126, S. 1, 1918. **Gruber, Gg. B.,** Zentralbl. f. Bakteriologie usw., Originale. Bd. 77, S. 301. **Jaffé, R. H.,** Virchows Archiv. Bd. 228, S. 366, 1920. **Joest,** Verhandl. d. Dtsch. pathol. Gesellsch. 17. Tagg. 1914, S. 238. **Joest,** Zeitschr. f. Inf.-Krankheiten d. Haustiere. Bd. 15, S. 307, 1914. **Joest,** Spezielle path. Anat. d. Haustiere. II. Bd. I. Abt. S. 115. Berlin (Verlag Schöetz, 1920). **Kwasniewski,** Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.-Krankh. Bd. 93, S. 253, 1921. **Mallory,** Journ. of the med. res. Boston 1901. Vol. VI, 1. Teil, S. 264; ferner: The journ. of experiment. med. Bd. 3, S. 611, 1898. **Mestitz, Walter,** Zur Frage der Leberveränderungen bei Typhus u. Paratyphus. (Manuskript.) **Schmidt, Mart. Benno,** Zentralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie. Bd. 18, S. 593, 1907. **Sternberg,** Über Leberveränderung bei Typhus und Paratyphus. Vortrag vor der Sektion f. pathol. Anatomie der 87. Versammlung der Gesellsch. deutscher Naturforscher und Ärzte in Leipzig 1922.

Ueber die Leistungsfähigkeit der biologischen Typhusdiagnose mit besonderer Berücksichtigung der Kriegsverhältnisse.

Von **Dr. med. Fr. Graetz** und **Dr. med. W. Jantzen.**

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck.
Direktor: Prof. Dr. Th. Rumpel.
Bakteriologisch-serologische Abteilung.
Leiter: Privatdozent Dr. med. Fr. Graetz.)

Unter den verschiedenen Infektionskrankheiten mit bekannter Ätiologie befinden sich nur wenige, die ein so scharf umrissenes Symptomenbild aufweisen, wie die typisch verlaufenden Fälle von Typhus abdominalis, bei denen also, dank der regelmäßigen Wiederkehr bestimmter Symptomenkomplexe — es sei hier nur an die bekannte Trias: Leukopenie, Milzschwellung und Kontinua erinnert — die Vorbedingungen für eine symptomatische Diagnose so günstig liegen, wie gerade beim Typhus.

Züge und Ketten von Kapillarendothelien tat deutlich dar, daß es sich hier nur um lokale Zellbildungen handeln konnte. Es wurden auch nur mit absoluter Unsicherheit Kernfiguren und Zellfiguren gesehen, die man hätte als Leukozyten ansprechen können. (Leider war kein Material der Leber mehr vorhanden, um daran die Oxydasereaktion vorzunehmen.)

Schließlich sei noch angemerkt, daß keine Embolien von Keimen in diesem frisch fixierten Lebergewebe festzustellen waren.

An Hand dieser wenigen Experimente möchte ich zur Pathogenese der Paratyphusknötchen und damit allgemein zum Werdegang und der Erscheinung auch der menschlichen typhösen Leberknötchen einiges sagen, und vielleicht gewisse Widersprüche in den eingangs referierten Anschauungen der Autoren aufklären. Die Beobachtung und Deutung der Typhusknötchen durch Schmidt scheint mir durchaus richtig. Sie scheint mir aber nicht alle Möglichkeiten der herdförmigen Reaktion der Leber gegen die Typhus- und Paratyphuswirkung zu erschöpfen. Ich möchte mich auf Grund der obigen Schilderung am meisten den Anschauungen von Faber anschließen. Jedoch glaube ich nicht, daß es von vornherein in der Leber bei Paratyphus oder bei Typhus allgemein zu herdförmigen Nekrosen kommen muß. Andererseits glaube ich auch nicht, daß stets primär eine Wucherung der Kapillarendothelien eintritt und durch Druckatrophie einen Untergang von Lebergewebe nach sich ziehen muß. Endlich ist es mir unwahrscheinlich, daß auf der einen Seite die miliaren nekrotischen Herdchen, auf der anderen die miliaren zellreichen Knötchen bei Paratyphus und Typhus wesentlich verschiedene Dinge seien.

Hier liegt meines Erachtens ein Problem der Wirkung und Gegenwirkung, das sichtbar vor unsere Augen tritt. Wenn die Wirkung durch sehr zahlreiche und heftige Keimstoffe eine unvorbereitete Leber trifft, dann mag es von vornherein zu schwerer Parenchymalteration dort kommen, wo die Leber von den Giftstoffen angegriffen wurde. Handelt es sich aber um abgeschwächte Giftstoffe oder um besonders reaktionsbereiten Organismus, dann mag von vornherein ein starker Zustrom von Leukozyten und eine sehr frühzeitige und erhebliche Wucherung von Kapillarendothelien eintreten. Auch der Umstand der Zeit spielt hier wahrscheinlich eine Rolle, wenn ich es auch mit Faber nicht für möglich halte, aus der Histologie dieser Knötchen Schlüsse auf eine Stadieneinteilung der Erkrankung zu ziehen. Es ist aber gewiß denkbar, daß infolge der Wucherung der Kapillarendothelien neuerdings atrophische Erscheinungen und Nekrobiose in den Herdchen auftreten.

Wenn nun in manchen Lebern nebeneinander reine Nekrosen oder Knötchen mit vorwiegender Nekrose des Gewebes und zellreiche durch Wucherung von Gefäßwandelementen entstandene Knötchen vorkommen, so kann man das, wie ich glaube, nicht als Beweis anführen für die genetische Verschiedenheit dieser Erscheinungen. Vielmehr möchte ich annehmen, daß in solchen Fällen gerade die zeitliche Verschiedenheit in der Entstehung der einschlägigen Bildungen zu bedenken sei und daß diese reaktiven Herdchen entstanden sein dürften nicht unter denselben Bedingungen einer gleichstark wirkenden Giftmenge, auch nicht unter denselben Bedingungen der gleichkräftigen Abwehr des Organismus, welche ja als sehr komplexes Geschehen gedacht werden muß. Diese verschiedenen pseudotuberkulösen Gebilde bei Typhus und Paratyphus

Zerfall des Protoplasmas der Leberzellbälkchen, freie Kerne und Kerntrümmer in manchen Herdchen, darum herum aber eine ganz entschiedene Vermehrung der Retikulo-Endothelien, ebenso wie eine Ansammlung von Leukozyten, was durch die Oxydasereaktion festzustellen war.

Eines der Tiere war vor seiner Impfung einer länger dauernden peritonealen und intravenösen Behandlung mit Injektionen aufgeschwemmten, fein verteilten Karminfarbstoffs unterworfen worden. Dementsprechend zeigte die Leber des Tieres viele Endothelien mit Einlagerung von Karminkörnchen, durchaus nicht aber war die Mehrzahl der Endothelien durch Speicherung von Karminkörnchen ausgezeichnet. Derartig gemästete Zellen haben sich nur in geringerer Zahl in den Herdchen befunden, welche soeben beschrieben wurden. Darauf soll aber kein allzugroßer Wert gelegt werden, da vielleicht die Speicherung des fraglichen Tieres mit Farbstoff nicht weit genug getrieben war.

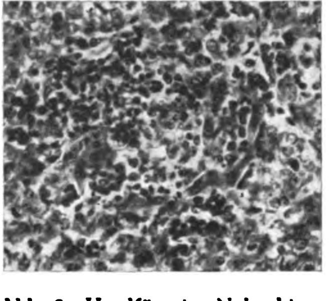


Abb. 3. Herdförmige Nekrobiose des Lebergewebes, zugleich Schwellung und Anordnung der Retikuloendothelien in Knötchenform. Vergr.: Winkel 4a; Okul. 5.

Alles in allem machten die Knötchen dieser Tiere einen etwas anderen, volleren, zellreicheren Eindruck. Hier drängten die anscheinend geschwollenen und zweifellos vermehrten Kapillarwandzellen ganz entschieden die angrenzenden Leberbalken auseinander und beeinflußten ihre Gestalt derartig, daß die Zellsäulen des angrenzenden Parenchyms verschmälert, ausgebaucht, überdehnt aussahen. Auch war manchmal die scharfe Grenze der Knötchen infolge nachbarlicher „Infiltration“ mit den vermehrten Kapillarwandzellen nicht mehr so scharf ausgesprochen. Im Bereich des Knötchenrandes wurde gelegentlich auch eine mitotische Kernfigur beobachtet.

Wiederum ein anderes Bild bot das Kaninchen Nr. 47, dessen Einzelheiten der Leber schon anderwärts kurz beschrieben worden sind. Dieses Tier, dessen Leber fünf Tage auf das stark abgeschwächte Paratyphusgift reagieren konnte, ließ mikroskopisch über das ganze Organ verstreut, also diffus die Kapillarendothelien außerordentlich deutlich und reich an Zahl hervortreten. Manchmal schlossen sie sich zu richtigen Ketten oder Häufchen; neben kleinsten Zellansammlungen dieser Art entstanden auch etwas größere, submiliare, inselförmige Knötchen eines geradezu fremdartig anmutenden Gewebes innerhalb des Leberparenchyms (Abb. 4). Man hätte hier auf den ersten Anblick geradezu an Metastasen einer Geschwulst denken können. Nur sehr selten konnte man außer dieser Zellvermehrung Nekroseerscheinungen in gleichem Umfange im Lebergewebe erkennen, ebenso wie manchmal aber recht selten Nekroseerscheinungen innerhalb der zellreichen Knötchen selbst wahrzunehmen waren. Der Übergang dieser Knötchen in anschließende

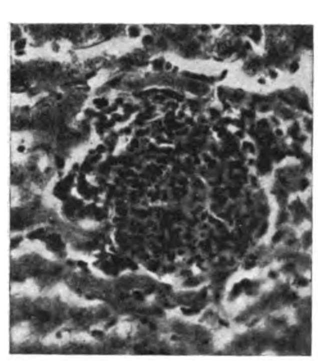


Abb. 4. Herdförmige knötchenartige Hyperplasie der Retikuloendothelien der Leber. Vergr.: Winkel 7a; Okul. 3.

Herden, deren Durchmesser etwa zwei bis vier Bälkchenbreiten, seltener mehr entsprach. (Abb. 1.)

Man konnte dabei am Parenchym der angrenzenden Leberbalken gelegentlich eine mäßige Aufhellung erkennen. Die Zellen sprachen gegen Eosin etwas besser an als die übrigen. Immerhin machte sich eine meist recht scharfe Grenze gegen die nun zu schildernden Herdchen geltend; man konnte bemerken, daß diese Herdchen abgegrenzt waren von Endothelien der Läppchenkapillaren. Jedoch war es nicht so, daß man etwa nur an eine Erweiterung eines Kapillarbezirkes durch Einlagerung der Zellen des Herdes hätte denken können; fand man ja doch innerhalb dieser Herdchen in zahlreichen Fällen der Nekrobiose verfallene Leberzellbalkenstücke, die ein krümeliges Protoplasma erkennen ließen und sich teilweise stark mit Eosin färbten, teilweise klecksig eine tiefe Hämatoxylinfärbung annahmen. Meist waren sie kernlos; auch sahen sie oft schollig, wie geronnen aus. (Abb. 2.) Um sie herum lagen teils wohlerhaltene, aber nicht sehr zahlreiche Leukozyten, teils wohl erkennbare retikulo-endotheliale Zellen, teils freie Kerne und Kernbröckel. Andere Herdchen glichen nur einem Netz des feinen Lebergerüstes, zwischen dem die Leberzellbalken geradezu ausgeschmolzen waren. Man hatte also den unbedingten Eindruck einer Nekrobiose der Leberzellen im Bereich der Herdchen. Bei etlichen Knötchen waren auch die angrenzenden Zellen der leicht auseinander gerückten Leberbälkchen verschmälert und gestreckt, als ob sie einen Druck durch die Ausbildung der immerhin kernreichen Nekroseherdchen erlitten hätten. Die Kupfferschen Sternzellen des ganzen einschlägigen Lebergebietes waren deutlich erkennbar, wenn sie auch nicht gerade diffus vermehrt erschienen. Leukozyten wurden auch in den Leberkapillaren vielfach bemerkt. Man fand sie ebensoweit außerhalb der Leberzellnekrosen und konnte sie durch die leichte Darstellbarkeit der pseudoeosinophilen Körnelung hier wie unter den Zelltrümmern der miliaren Lebernekrose unschwer erfassen. Die Besichtigung vieler solcher Herdchen zeigte außer den bereits genannten Elementen immer wieder zahlreiche bläschenförmige, freie Kerne mitten im Gebiet der Nekrose. Diese Kerne hatten das Aussehen und die Größe der Leberzellkerne. Nicht aber glichen sie in der Mehrzahl ihres Vorkommens den dunkleren retikulo-endothelialen Elementen. Der Nachweis der Leukozyten wurde auch durch die Verwendung der Oxydase-Reaktion nach Gräff erbracht. Kein besonderer Vorteil in der Erkennung dieser Verhältnisse wurde durch Fettfärbung mittels Sudan III. erreicht. Nur in einem Teil der Herdchen konnte man einzelne Fetttröpfchen in zentral scholligen Resten der Leberzellbalken erkennen. Hierzu muß aber bemerkt werden, daß die fraglichen Tierlebern auch sonst keinerlei Fettröpfchen im Protoplasma ihrer Zellen aufwiesen.

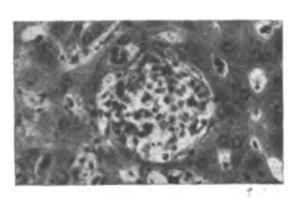


Abb. 1. Akute kleinste herdförmige Leberparenchymnekrose bei experim. Paratyphus des Kaninchens. Vergr.: Winkel 7a; Okul. 3.

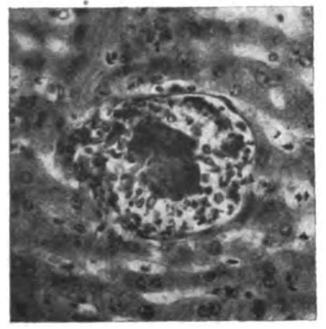


Abb. 2. Akute Nekrobiose von submiliarem Umfang in der Leber. Vergr.: Winkel 7a; Okul. 3.

Die Fälle, welche mit abgeschwächten Keimen geimpft waren, ließen ebenfalls ähnliche Herdchen erkennen.

Jedoch war hier in ganz anderer Weise eine Vermehrung der retikuloendothelialen Zellen erkennbar, welche mit dunklem, etwas abstehenden geblähten Kern vielfach in die Kapillarlichtung vorstanden. Abgesehen von der diffusen Vermehrung dieser Elemente fanden sich herdförmige, recht auffallende Zellwucherungen. Hier schien die Kapillarwand von solchen Zellen dicht vollgepfropft, nicht aber so, daß der Eindruck einer Embolie erweckt worden wäre. Denn rote Blutkörperchen hatten neben den geschwellten Kapillarzellen noch sehr wohl Platz. Ferner fanden sich Herdchen, die nicht mehr so scharf begrenzt waren, als die vorher beschriebenen. (Abb. 3.) Man sah auch einen zentralen

bar seien, worauf durch Wucherung der erhalten gebliebenen Kupffer-schen Sternzellen verschieden dichte Zellanhäufungen erfolgten; auch diese zerfielen wieder, es entstünden daraus jene eigenartigen Bilder von Ansammlung polymorpher Zellkerne und körniger, nekrotischer Grundsubstanz. Abgesehen von diesen beiden knötchenartigen Bildungen in der Leber, kämen noch reine fokale Leberzellnekrosen, eventuell mit Blutungen und reaktivem, peripherem Leukozytenwall gelegentlich vor; endlich fänden sich kleine Anhäufungen lymphatischer Gewebselemente im interlobulären Gerüstanteil der Leber, also in der Umgebung der Gallengänge und Blutgefäße. Diese eben genannten infarktähnlichen Bildungen und die lymphomartigen Erscheinungen seien nicht als spezifische Reaktionen auf Typhus und Paratyphusinfektion aufzufassen. Kwasniewski hingegen stellte geradezu als gesetzmäßige Wirkung der Typhusbazilleninfektion für die Leber hin eine degenerative Wirkung auf die Leberzellen, eine reizende auf das Lebergerüst, eine proliferierende, zottenbildende auf den Gallenapparat. Ihm ist in Anlehnung an Adami und Nicholls die lymphoidzellige Durchsetzung des periportalen Gewebes eine typische Teilerscheinung der typhösen Lebererkrankung, wenn sie auch spärlicher sei als die Erscheinung der Lebergewebsnekrosen.

Ich habe wiederholt versucht, in der Frage der Erscheinungen der Leber nach Infektion mit Keimen der Typhusgruppe im Tierexperiment Aufklärung zu erhalten, und zwar benützte ich dazu den Kaninchenversuch unter Verwendung von vollvirulenten und abgeschwächten Paratyphus-B-Keimen, welche in einer Menge von etwa 50 Millionen einmalig in physiologischer, 38° C warmer Kochsalzlösung aufgeschwemmt in die Ohrrandvene gesunder, nahezu erwachsener Tiere langsam und vorsichtig eingespritzt wurden.

Es stehen der Beurteilung fünf Tierversuche zur Verfügung. Zwei derselben betrafen hochvirulente Impfung (Fall I und II). Das eine Kaninchen war nach 24 Stunden in schwerst krankem Zustand getötet worden. Das andere Kaninchen hatte etwas mehr als 50 Stunden gelebt und wurde ebenfalls im Zustand schwerster Krankheit getötet. Zwei weitere Versuche, betreffen Infektion mit Keimen, die außerordentlich lange im Laboratorium fortgezüchtet und sodann noch durch Erhitzung auf 50° während zwei Stunden geschädigt worden waren. Von diesen wurde eine gewaschene Dosis in die Ohrvene verabreicht. Der fünfte Versuch betrifft das bereits in früherer Bearbeitung (1916) erwähnte Kaninchen Nr. 47. Dabei handelte es sich ebenfalls um sehr stark durch Überhitzung und Schüttelung in 1%iger Karbolsäure geschädigte Keime, welche erst nach 5tägigem Krankheitseffekt den Tod des Tieres herbeiführten.

Die Untersuchung der mit ungeschwächten Keimen behandelten Fälle ergab in der Leber eines ganz akut, das heißt nach 24 Stunden, unter der schweren Giftwirkung der Infektion sterbenden Tieres submiliare, rundliche Aufhellungen bzw. Ausschmelzungen im Gebiete der Leberläppchen, bald mehr zentral, bald mehr peripher. Eine beginnende schwerste Protoplasmaschädigung machte sich hier geltend. Es war dabei gelegentlich keine Kernvermehrung bemerkbar. Meist fiel aber ein relativer Reichtum an Kernen und Kerntrümmern auf. Das Netz der Leberkapillaren schien an solchen Stellen nicht zerrissen. Kapillarendothelien waren nicht geschwollen. Abgesehen davon fielen auf und fanden sich auch in der Leber des zweiten Tieres, das zwei Tage gelebt hatte, eine verhältnismäßig große Zahl von submiliaren und miliaren, meist rundlichen, manchmal auch ovalen, manchmal zusammengeflossenen

zell- und Darmgefäßwandzell-Embolien zu danken seien, ist durch Christiansen und G. B. Gruber erledigt worden. Gräff hat sich um den Nachweis bemüht, daß im allgemeinen bei Thyphus abdominalis die Aschoff-Kiyonoschen Histiozyten als Abwehrzellen große Bedeutung haben, daß der Typhusbazillus grundsätzlich in den verschiedensten Organen einen durchaus herdförmigen Reaktionsablauf bedingt und daß die fraglichen Pseudotuberkel der Leber bei Typhuskranken regelrechte „typhöse Knötchen" seien, gebildet aus retikuloendothelialen Elementen (Histiozyten) der Leber, welche der Nekrose unterlägen und von Leukozyten durchsetzt würden. Faber beschreibt die Entstehung von Typhusknötchen in der Leber so, daß er als erstes Stadium herdförmige, disseminierte Leberzellnekrosen von etwa je zehn Zellen annimmt; diese Nekrose könne sich radiär und peripher vergrößern, ließe aber das Endothel- und Gitterfasergerüst bestehen, das mit Zelltrümmern erfüllt sei, auch bereits zugewanderte Leukozyten enthielte; darauf folgte eine Wucherung von z. T. wohl eingewanderten Histiozyten, es entstünde ein Typhusknötchen, das abermals nekrosiere und Leukozytenanwanderung zur Folge habe. Doch sei diese Folge nicht immer typisch, so daß eine Stadieneinteilung an Hand dieser Knötchen ganz unmöglich erscheine. Noch in späten Wochen finde man in der Leber rezidivfreier Typhuspatienten Knötchen, die jung und frisch aussehen, neben anderen, voll entwickelten. Jaffé läßt zunächst eine Wucherung der Retikuloendothelien auftreten, welche abgesehen von ihrem allgemeinen Charakter an umschriebenen Stellen zu Zellanhäufungen führt. Diese Herdchen sind von plasmareichen mononukleären Elementen gebildet und können als abgelöste Sternzellen gelten. Durch solche Wucherung und Zellansammlung würden die dazwischen liegenden Leberzellbälkchen zerdrückt, aus ihrem Verband gelöst, nekrotisch. Zunächst könne man — und zwar in kleineren Herdchen — das wohl erhaltene Kapillarnetz trotz der Zellnekrose des Leberparenchyms erkennen. An größeren Herdchen verfalle auch dieses. Hier lägen dann in formloser Grundsubstanz wechselnd geformte Kerne und Kernbröckel, selbst riesenzellartige Bildungen. Eigentliche „Lymphome" sah Jaffé nicht. Jedoch würde im Bereich der in der Nähe der portovenösen Bezirke gelegene Typhusknötchen lymphozytäre Durchsetzung sich geltend machen. Sternberg und Mestitz, deren Präparate ich dank der Freundlichkeit beider Herren ausgiebigst studieren konnte, unterscheiden zwischen Typhusknötchen, Nekroseerscheinungen und zwischen zellreichen, knötchenförmigen intralobulären, mehr oder weniger umschriebenen Bildungen mit gut erhaltenen Zellen ohne Nekroseerscheinung. Diese letztgenannten Knötchen bestünden auch aus kleinen lymphozytoiden Rundzellen, hauptsächlich aber aus größeren epitheloiden Zellen, zwischen denen da und dort einzelne Leberzellen und rote und farblose Blutkörperchen zu erkennen wären. Am Rande ließen solche Knötchen Kapillarerweiterung mit vielen intravasalen, einkernigen Zellen erkennen. Mehr nach innen nehme der Zellreichtum zu; ja bedeutend vergrößerte, selbst riesige Endothelelemente fielen hier auf. Aber es fehlten Kernzerfall und Nekrose. Sternberg glaubt nicht, daß diese Art von Typhusknötchen, welche den typhösen Veränderungen analoger Art in verschiedenen Abschnitten des lymphatischen Apparates glichen, überhaupt zur Nekrose kommen, während bei der erstgenannten Art der Knötchen primär schon kleine Nekrosen der Leberzellen bemerk-

bildenden Organe bestand, steht außer Zweifel; auch daß grundsätzlich genommen das Blutbild dem bei den Leukämien sehr nahesteht. Sieht man das Wesen der Leukämie (vom hämatologischen Standpunkt aus) in der Störung des Verhältnisses der einzelnen weißen Blutzellenarten zueinander und dem Auftreten jugendlicher und pathologischer Formen im umlaufenden Blute, so war das Blutbild in beiden Fällen ein leukämisches. Das führt wieder zur Frage der Beziehungen zwischen den aleukämischen und leukämischen Lympho- und Leukozytomatosen. Ich habe an anderer Stelle (D. med. W. 1922) mich dahin geäußert, daß ich die schematisierenden Einteilungen der Hämatologen für nicht sehr glücklich halte, und daß ich immermehr zu der Überzeugung gekommen bin, daß die Leukämien ebenso nur einen Symptomenkomplex darstellen, den es ätiologisch und pathogenetisch aufzulösen gilt, wie die perniziöse Anämie, und daß man ebenso, wie man jetzt schon die perniziösen fortschreitenden Oligämien (Anämien) in die sekundären und kryptogenetischen Formen einteilen kann, auch bei den Leukämien sekundäre und kryptogenetische Formen unterscheiden sollte. Die berichteten beiden Fälle von atypischer Lymphogranulomatose scheinen mir eine weitere Stütze für diese Anschauung zu sein.

Ueber die „toxischen Pseudotuberkel" der Leber bei Typhus und Paratyphus.

Von **Georg B. Gruber.**

(Aus dem pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses in Mainz.)

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Seitdem durch Friedreich 1857 kleinste umschriebene, angeblich lymphatische Herdchen bei Leukämischen und Thyphösen in der Leber gesehen worden sind, haben sich verschiedene Bearbeiter um die Klärung dieser Erscheinung bei den thyphösen Krankheiten bemüht. Von ihnen seien hier nur Fränkel und Simmonds (1886/87), M. B. Schmidt (1907), Joest (1914), Christiansen (1915), G. B. Gruber (1916), Gräff (1918), R. H. Jaffé (1920), Faber (1921), Kwasniewski (1921) und Sternberg-Mestitz (1922) kurz erwähnt. Während man im allgemeinen früher von „Lymphomen" sprach, die durch Thyphuswirkung im Lebergewebe entstünden, komplizierte sich mehr und mehr die Anschauung. Heute macht man einen Unterschied zwischen den lymphomartigen Bildungen, miliaren Nekroseherden und pseudotuberkulösen Erscheinungen, die man kurzweg als „Typhus- oder Paratyphusknötchen" (Sternberg) bezeichnet.

Gerade um die Histogenese der Knötchen hat sich M. B. Schmidt mit Erfolg bemüht. Er stellte sie als komplizierte Bildungen dar, die einem Wechselspiel von Parenchymatrophie, Wucherung und Phagozytose der Retikulo-Endothelien und Leukozyteneinwanderung zu danken seien; es handelte sich um einen Vorgang in kleinem Umfang, wie er bei der sogenannten akuten gelben Atrophie der Leber im großen zu erkennen sei. Die Anschauung von Joest, welche auf Mallory fußte, daß nämlich die Typhusknötchen lokalen Ernährungsstörungen durch Milz-

exsudative Natur der Granulomatose ausgeprägt, da oxyphil granulierte und Plasmazellen vielfach reichlich vorhanden waren. Aber im übrigen war doch der Typus vielfach stark gemischt, und auch hier war ein auffallender Gegensatz zwischen dem Blutbefunde und der besonderen Form der granulomatösen Erkrankung vorhanden — überwogen bei der ersteren, mehr gewächsartigen Form ganz die polynukleären, neutrophilen Leukozyten, deren Zahl zwischen 82 und 97 Prozent schwankte, so trat bei der mehr entzündlichen Form eine erhebliche Vermehrung der Lymphozyten und mononukleären Zellen hervor, die um 40 Prozent herum ausmachten, während die vielgestaltig-kernigen Neutrophilen kaum 60 Prozent betrugen. Doch war in den inneren Organen, besonders Milz, Leber und Nieren, wieder ein erheblicher Reichtum an oxydasehaltigen Zellen, unter denen allerdings auch Myelozyten und Myeloblasten waren, vorhanden. Im übrigen bot dieser Fall ja noch drei bemerkenswerte Besonderheiten — die ganz ungewöhnlich gewaltige Vergrößerung der Milz, wie ich sie in keinem anderen Falle von Lymphogranulomatose beschrieben gefunden und auch selbst nie vorher gesehen habe, das starke Übergreifen des Krankheitsvorganges auf die mittleren und kleineren Schlagadern der Milz, was zur Bildung zahlreicher Nekrosen und Infarkte Anlaß gab, und die eigenartige Beteiligung der Bauchspeicheldrüse mit einfacher lymphomatöser Infiltration, wodurch der Fall, so weit ich sehe, auch aus dem Rahmen des bisher Bekannten herausfällt.

Inwieweit die Abweichungen auf verschiedene ursächliche Umstände zurückzuführen sind, ob sie ferner etwa mit der Behandlung in Zusammenhang zu bringen sind, wäre noch zu erörtern. Im ersten Falle war nichts von Tuberkulose im Körper vorhanden und dementsprechend auch der Ausfall des Tierversuches negativ (auch histologisch konnten weder Tuberkelbazillen noch M u c h sche Granula gefunden werden); im zweiten Falle bestand eine sehr geringfügige, vernarbte und verkalkte Lungenspitzentuberkulose, und es wurde deswegen von Tierversuchen abgesehen — mikroskopisch konnten aber auch Mikroorganismen (außer agonal und postmortal eingewanderten) nicht nachgewiesen werden. Ein Einfluß der Behandlungsweise ist auch kaum anzunehmen; der erste Fall ist allerdings lange mit Röntgenbestrahlung behandelt worden, der zweite Fall dagegen nur mit Streptokokkenvakzine und Argoflavin. Daß durch Röntgenbestrahlung der Bau der granulomatösen Herde stark beeinflußt wird, ist sicher; aber doch hauptsächlich in der Art, daß eine Schrumpfung und Zugrundegehen der von seßhaften Zellen abstammenden neugebildeten Zellen (Epithelioid- und S t e r n b e r g-zellen) und danach eine erhebliche Zunahme der Bindegewebsfasern erfolgt; in zahlreichen Fällen, in denen namentlich auch granulomatöse Herde der Haut durch Röntgenstrahlen wesentlich verkleinert oder gar zum Schwund gebracht waren, habe ich nie, auch wenn sich mikroskopisch noch granulomatöse Herde fanden, ein auch nur annähernd ähnliches Vorherrschen der Zellwucherungen gesehen, wie im ersten Falle. Also selbst wenn man der Röntgenbestrahlung einen gewissen Einfluß zuschreiben wollte, würde man noch andere Umstände für die ungewöhnliche Mächtigkeit der Zellwucherungen in den Lungen und bronchialen Lymphknoten verantwortlich machen müssen.

Nicht ausführlicher will ich hier auf den sehr bemerkenswerten Blutbefund beider Fälle eingehen. Daß hier eine starke Reizung der blut-

starke Ansammlung oxydasehaltiger Zellen in den Kapillaren, unter denen sich Leukozyten, Myelozyten und einige Myeloblasten unterscheiden ließen. Im interlobulären Bindegewebe waren sehr reichlich Rundzellenhaufen eingesprengt, die fast nur aus Lymphozyten bestanden, vereinzelt aber auch oxyphil gekörnte und oxydasehaltige Zellen enthielten; im übrigen fand sich noch ausgebreitete, starke, feinkörnige Sternzellenhämosiderose und feinkörnige Randleberzellenhämosiderose. Von den übrigen Organen ist noch zu bemerken, daß in N e b e n n i e r e n und H o d e n sich noch kleine Zellherde fanden. In den Nebennieren lagen sie in der intermediären und Markschicht, enthielten zum Teil reichlich Hämosiderin und einige oxydasehaltige Zellen. Im Hoden waren teils nur vereinzelt im Zwischengewebe oxydasehaltige Zellen vorhanden und einige wenige Zellherde, die fast nur aus Lymphozyten bestanden. In den Nieren waren keine Zellherde vorhanden, wohl aber fanden sich die Glomeruluskapillaren von zahlreichen oxydasehaltigen Zellen erfüllt und besonders reichlich lagen sie in und neben den Kapillaren des Markbindegewebes. Den eigenartigsten Befund zeigte aber die B a u c h - s p e i c h e l d r ü s e , in der die Läppchen ganz auseinandergesprengt waren durch zahlreiche Reihen von Lymphozyten, die im interalveolaeren Bindegewebe zu großen Lymphozytenherden vereinigt waren. Mit einem Wort, es bestanden hier dieselben Veränderungen, wie sie in den Mundspeicheldrüsen und Tränendrüsen bei der M i k u l i c z schen Krankheit einen regelmäßigen Befund bilden. Diese zeigten aber nicht die gleichen Veränderungen, wie das Pankreas, höchstens daß in der Submoxillaris die um Arterien und Ausführungsgänge herum gelegenen Lymphknötchen etwas größer und zellreicher waren. Bekanntlich hat man wiederholt die Beziehungen zwischen der M i k u l i c z schen Krankheit und der Lymphogranulomatose erörtert; im vorliegenden Falle kann es wohl als sicher angesehen werden, daß die lymphomatöse Infiltration des Pankreas mit zu den granulomatösen Veränderungen gerechnet werden muß, um so mehr, als auch einige der retroperitonealen Lymphknoten und besonders der peripankreatischen keine typisch granulomatösen, sondern rein lymphomatöse Veränderungen zeigten.

Vergleichen wir die beiden Fälle von atypischer Lymphogranulomatose miteinander, so könnte man geneigt sein, den ersten zur rein produktiven, gewächsartigen, den zweiten zur exsudativen, rein entzündlichen Form zu rechnen. Aber so einfach liegen die Dinge doch nicht, wenn man nicht nur die örtlichen histologischen Befunde, sondern die Gesamtbefunde berücksichtigt. Zweifellos tritt im ersten Falle in fast allen Herden alles, was ins Bereich exsudativer Entzündung hineingehört, stark zurück, und es überwiegt die Wucherung von Lymphgefäßdeckzellen vollständig. In eigentümlichem Gegensatz dazu steht aber der Blutbefund, der dauernd — während fast dreiviertel Jahren — dem bei akuten Infektionskrankheiten entsprach. Es ist möglich, daß dies mit einem schon damals beginnenden und dann fortschreitenden Zerfall der granulomatösen Lungenherde in Zusammenhang steht; denn die Herzbeutel- und Rippenlungenfellentzündung sind sicher erst ganz zuletzt aufgetreten und haben augenscheinlich das Blutbild nicht mehr beeinflußt. — Der zweite Fall bot klinisch ganz das Bild einer subakuten Infektionskrankheit dar, schon durch das anhaltende oder wenigstens immer wiederkehrende, oft hohe Fieber, was zur Diagnose Entokarditis lenta mit Veranlassung gab. Auch histologisch war ja in vielen Organen mehr die

und retropharyngealen Lymphknoten, kirsch- und mandelgroße in ihrer Umgebung. Schwellung des lymphatischen Rachenringes, große granulomatöse Tumorbildung der Milz mit zahlreichen Nekrosen und anämischen Infarkten. Die Milz reicht vom Zwerchfell bis ins kleine Becken, ist 35 cm lang, 22 cm breit und 3,3 cm dick, wiegt 3000 g, zeigt bereits unter der Kapsel zahlreiche durchschimmernde, drei- und vieleckige, gelblich-weiße, homogene, feste Herde, die auf dem braunroten Milzgewebe sich stark abheben; Lymphknötchen treten wenig hervor. Konsistenz fest; graurotes, auffallend festes und von grauweißen Zügen durchsetztes Oberschenkelknochenmark. Seröse Perikarditis (220 cm). Erweiterung des linken Vorhofs; braune Induration der Lungen. Erweiterung der rechten Herzkammer mit geringer Hypertrophie der Muskulatur (6 mm dick). Erweiterung des rechten Vorhofs. Stauungsinduration und Vergrößerung der Leber (Maße 31:23:9 cm, Gewicht 2550 g). Induration des Pankreas. Stauungshyperämie der Magen- und Darmschleimhaut. Verfettung und Anämie der Nieren, Narben und kleine verkalkte tuberkulöse Herde beider Lungenspitzen. Geringe Sklerose der aufsteigenden Aorta dicht über den Klappen, etwas stärkere der Karotiden, der Bauchaorta und Beckenschlagader. Schrumpfherde der Nieren.

Über das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung will ich nur kurz berichten, da der Fall noch ausführlicher, zusammen mit einigen anderen von Herrn Professor Catsaras aus Athen beschrieben werden soll.

Die granulomatösen Veränderungen waren in den Lymphknoten im allgemeinen deutlich, freilich waren in einigen Gruppen Sternbergzellen kaum zu finden, oxyphile und Plasmazellen fehlten ganz; in anderen waren dagegen deutlich Sternbergzellen und auch einige Plasmazellen vorhanden, und überall war die Bildung von derbem, kollagenem Bindegewebe vorherrschend, daneben konnten auch reichlich oxyphil granulierte gefunden werden, besonders in den peripankreatischen Lymphknoten, in einigen Lymphknoten war sehr reichlich grobes, klumpiges Hämosiderin, namentlich in den Randsinus, vorhanden. Besonders eigenartige Befunde, die noch von anderen Gesichtspunkten aus besonders an anderer Stelle verwertet werden sollen, boten Milz und Knochenmark dar. In der Milz konnte man drei verschiedene Arten von Veränderungen unterscheiden: 1. diffuse, stark granulomatöse Herde mit Plasma- und wenig Sternbergzellen, die eine besondere Neigung zeigten, auf die Wand von Arterien und Venen überzugreifen; 2. ausgesprochen hyaline und koagulationsnekrotische Knötchen mit leicht granulomatösen Rändern, ungefähr so, wie man bei hyalinen Tuberkeln die äußersten Ränder aus Epitheloidzellen und jungen Bindegewebszellen bestehen sieht; 3. typische anämische Infarkte im Gebiete der stark granulomatös veränderten und eingeengten Arterien. Daneben bestand starke Retikulumzellenhämosiderose und starke Ansammlung oxydasehaltiger Zellen durch die ganze Milz hindurch, besonders auch in den nekrotischen Herden und Infarkten. Im Oberschenkelknochenmark war das Fettgewebe fast ganz verschwunden, und auch die Knochenbälkchen waren außerordentlich dünn und spärlich; es bestand vielmehr aus einem sehr zellreichen Gewebe, in dem große Gruppen von typischen Plasmazellen die Hauptmasse bildeten, sich auch wenige Sternbergzellen und einige oxyphile und viele oxydasehaltige Zellen fanden; daneben bestand ziemlich starke Retikulumzellenhämosiderose. In der Leber fanden sich keine granulomatösen Herde, dagegen bestand hier eine sehr

das Vorkommen der verschiedenen Wanderzellen, als das Auftreten von Epithelioid- und Riesenzellen und die große Neigung zur Bildung von derbem, kollagenem Bindegewebe. Ob die Besonderheiten des vorliegenden Falles — vor allem die so sehr stark ausgeprägte Hyperchromatose und Pyknose der Kerne — mit den wiederholten Bestrahlungen in Zusammenhang zu bringen sind, läßt sich schwer entscheiden. In bestrahlten Knoten findet man ja allerdings oft sehr reichlich hyperchromatische und pyknotische Kerne, aber gerade bei der Lymphogranulomatose habe ich das sonst nicht gefunden, vor allem nicht in den Herden der Haut, die am unmittelbarsten der Bestrahlung ausgesetzt waren, und auch im vorliegenden Falle zeigten die oberflächlichen Lymphknoten noch die typischste Struktur. Zweifellos ist ja das Auftreten von Zügen und Haufen besonders chromatinreicher Zellen und das Fehlen von Lymphozyten etwas durchaus ungewöhnliches. Ich finde nur bei Schlagenhaufer[1]), der übrigens auch hervorhebt, daß die Lymphogranulomatose den Pathologen immer neue Rätsel aufgäbe, verzeichnet, daß in einem Falle die im Herzen befindlichen Herde aus „Haufen großer, chromatinreicher, oft mehrkerniger Zellen" bestanden.

In ätiologischer Hinsicht sei bemerkt, daß nirgends Tuberkulose vorhanden war und daß der Tierversuch an Kaninchen und Meerschweinchen negativ ausfiel.

Fall 2. Fr. Kn., 39 Jahre alter Mann, mit 12 Jahren Pneumonie, keine Angina oder Gelenkrheumatismus, gesunde Frau, gesundes Kind,. keine Geschlechtskrankheit. Seit dem Kriege oft an Furunkulose leidend; im letzten Jahre 10—12 Furunkel. Seit Ende Juli 1922 erkrankt mit großer Müdigkeit und Schlappheit, hin und wieder Herzklopfen, besonders bei Aufregungen; seit Ende September kann K. das Bett nicht mehr verlassen und wird am 4. Oktober in die 2. med. Universitätsklinik aufgenommen.

Befund: Mäßiger Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute schlecht durchblutet, Furunkel im Nacken, Trommelschlägelfinger, keine Halslymphknoten, Lungen normal, Herz an der Spitze und über der Aorta systolisches Geräusch, Kapillarpuls Blutdruck 128/40, Puls regelmäßig, celer et altus; Bauch nicht gespannt oder schmerzhaft. Leber gerade fühlbar, Milz als großer Tumor bis in die Unterbauchgegend fühlbar, Nieren nicht fühlbar, nicht druckempfindlich. Harn: Eiweiß +, im Satz reichlich rote Blutkörper und Oxalsäurekristalle. Nervensystem o. B. Blut: Hbl. 50 %, rote Blutkörper 3 660 000, weiße 5400, davon neutrophile 60 %, Lymphozyten 38 %, oxyphile 2 %.

Behandlung mit Argoflavin und Streptokokkenvakzine. Temperatur Mitte Oktober bis 39,8°.

24. Oktober. Fieber auf 37,5 gesunken. 25. Oktober Leukozyten 4200, neutrophile 56 %, Lympho- und Monozyten 40 %, Jugendformen 3 %, Myelozyten und Myeloblasten je ½ %. 15. November Tachykardie. Im Harn rote Blutzellen, hyaline, granulierte und Wachszylinder. 24. November Gelenkschmerzen; Temperatur, remittierendes Fieber, morgens zwischen 37,5 und 38,4 schwankend, abends bis 39,6. 12. Dezember. Blutbefund 56 %, Lymphozyten 25 %, Mononukleäre 10 %, jugendliche 5 %, Myeloblasten 1 %, oxyphile 4 %, 8000 weiße Blutzellen. 3. Januar Schweißdrüsenabszeß. 12. Januar kleiner Puls, starker Verfall. 14. Januar exitus.

Klinische Diagnose: Endokarditis lenta.

Die Harnmenge schwankte während des ganzen Krankenhausaufenthaltes zwischen 1000 und 2200 ccm, spezif. Gewicht zwischen 1002 und 1019, war durchschnittlich 1015. Temperatur im Dezember wesentlich unverändert, abends stets über 39.

Sektionsbefund, S. Nr. 56, 23. Chron. atypische Lymphogranulomatose; taubeneigroße, lymphogranulomatose Hyperplasie der peripankreatischen, retroperitonealen

[1]) Virch. Arch., Bd. 227, S. 83.

sierte, atypische, multiple Lymphogranulombildung, wie als generalisierte Lymphogranulomatose bezeichnen.

Die Berechtigung, auch die Lungenknoten und bronchialen Lymphknotenveränderungen zur Lymphogranulomatose zu rechnen, trotzdem sie zunächst gar keine rechte Ähnlichkeit damit zu haben schien, ergibt sich aus folgenden Überlegungen. Auch bei der Granulomatose haben wir es, wie bei der Tuberkulose und anderen Infektionsgranulomen mit Bildungen zu tun, die eine Verbindung von exsudativen und produktiven Vorgängen zeigen. Wie bei der Tuberkulose können auch bei ihr die exsudativen Vorgänge ganz in den Hintergrund treten, und daher kann weder der Befund von oxyphil gekörnten Zellen, noch der von Plasmazellen als ein unentbehrliches Merkmal der Granulomatose angesehen

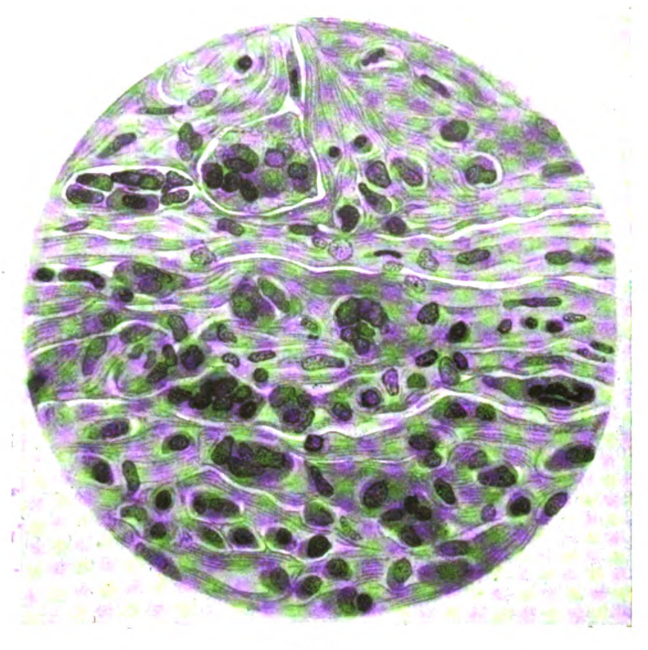


Fig. 2.

werden. Des weiteren ist es wohl auch zweifellos, daß sowohl die protoplasmareichen, meist ziemlich chromatinarme Kerne besitzenden Zellen (den Epithelioidzellen des Tuberkels vergleichbar), wie die Sternbergzellen in nahesten Beziehungen zu den Lymphgefäßen stehen, wahrscheinlich nichts anderes als gewucherte Lymphgefäßendothelien sind. Auch Sternberg hatte ja schon von Zügen endothelialer Zellen gesprochen, die sich zu größeren Nestern zusammenlegten und dazwischen die eigenartigen großen Zellen erkennen ließen. Das Besondere im vorliegenden Falle liegt vor allem darin, daß die Hauptknoten außer den Lymphgefäßendothelien und Riesenzellen, die wenig dem Sternbergtypus entsprachen, andere Zellen kaum erkennen ließen, daß der entzündliche Anteil also so stark zurücktrat, daß man zunächst an ein echtes Blastom zu denken, geneigt sein konnte. Wesentlich für die histologische Diagnose der Granulomatose scheint mir überhaupt weniger

den Eindruck von gewucherten Lymphgefäßdeckzellen machten. (Fig. 2). Das Bild entsprach überhaupt sehr dem Bild des oben erwähnten Falles, in dem ich an einem herausgeschnittenen Stück die Diagnose auf Lymphgefäßendotheliom gestellt hatte. Typische kleine Lymphozyten fehlten, ebenso auch oxyphil gekörnte Leukozyten und Plasmazellen wurden nur ganz vereinzelt gefunden. An anderen Stellen fand sich wieder ein sehr starres Bindegewebe mit alten Bindegewebszellen und wenigen Fibroblasten und vereinzelten Lymphozyten, in das dann kleine Herde der chromatinreichen vielgestaltigen Zellen eingesprengt waren. Klarer

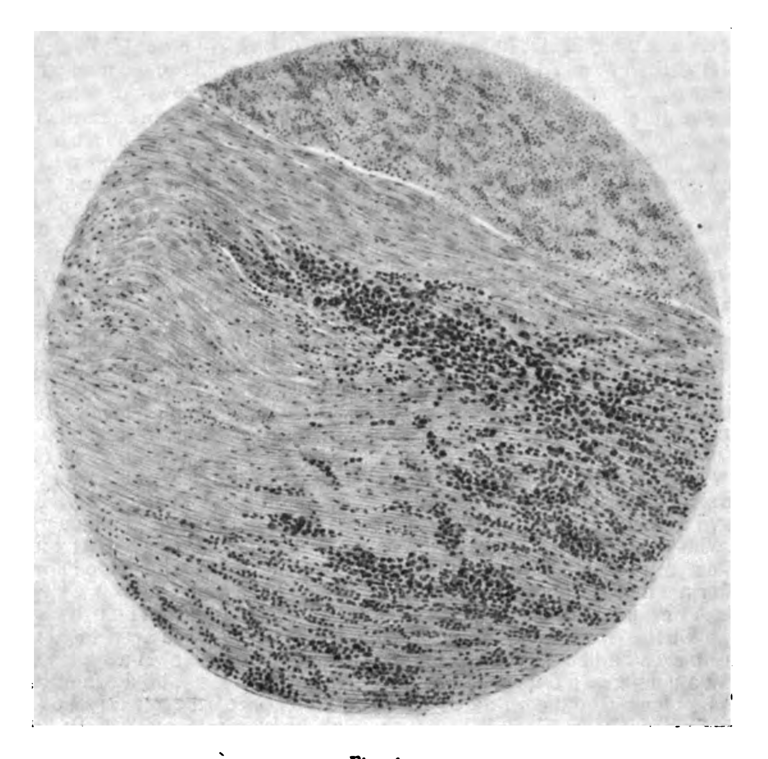


Fig. 1.

wurden dagegen die Befunde bei der Untersuchung der mediastinalen und zervikalen Lymphknoten. Hier fand sich immer deutlicher eine typische Granulomatose, freilich auch von sehr derbem fibrösen Charakter und nur kleinen Zellherden, in denen protoplasmareiche Zellen mit schwach färbbaren Kernen, typische Sternbergzellen und wenige Lymphozyten sich fanden. Oxyphile Zellen fehlten auch hier vollständig, Plasmazellen waren vereinzelt vorhanden. Hier stimmte das Bild ungefähr mit dem überein, was Sternberg (Meine Ergebnisse, Jahrgang IX, Abt. 2) auf Tafel IX und X, Fig. 23 und 24 abgebildet hat. In den übrigen Organen — wie Milz, Leber, Knochenmark — fanden sich keine granulomatösen Herde. In Milz und Knochenmark bestand starke Hämosiderinablagerung in den Retikulumzellen, in der Leber nur sehr vereinzelt interlobuläre Lymphozytenansammlungen, aber nichts, was an Lymphogranulom erinnerte. — Man muß daher den Fall eher als eine lokali-

deren Mitte unregelmäßig gestaltete opake dunkelgelbe, trockene Einlagerungen auffielen. Gleichartige, etwa haselnußgroße Herde waren im unteren Teile des Oberlappens vorhanden. Die bronchialen Lymphknoten waren etwa kirschgroß, hart, grau-weißlich, lappig, von käsigen trockenen Einlagerungen durchsetzt; ihre Kapsel stark verdickt, mit den Blutgefäßen am Hilus verwachsen. Ein Teil der vorderen und hinteren Mittelfell-Lymphknoten zeigte im wesentlichen die gleichen Veränderungen, nur waren in einigen von ihnen noch krümelige, sandkornartige Bröckel eingelagert, jugulare und Nackenlymphknoten bis etwas über haselnußgroß, hart, auf dem Durchschnitt gelblich-weiß, von ziemlich groblappigem Bau. — Weder Milz noch die übrigen Bauchorgane zeigten Veränderungen, wie sie bei Lymphogranulomatose so häufig gefunden werden; ebenso waren hier die Lymphknoten unverändert. Es bestand hier vorwiegend Atrophie der Organe, wie aus Maßen und Gewichten derselben hervorgeht: Milz 10,4:5,0:2,7 cm, Gewicht 75 g. Leber 22:17:7,8 cm, Gewicht 1120 g, l. Niere 12:5,2:2,7 cm, Gewicht 145 g, r. Niere 12,2:5,2:2,8 cm, Gewicht 140 g, l. Nebenniere 4,2:2,6:0,2 cm, Gewicht 2 g, r. Nebenniere 4,2:3,4:0,2 cm, Gewicht 6 g.

Die gesamte anatomische Diagnose lautete vorbehaltlich der Bestätigung durch die mikroskopische Untersuchung: Chronische indurierende und ulzeröse, zum Teil verkalkende atypische Lymphogranulomatose (oder Tuberkulose?) des Mittellappens der rechten Lunge mit starker bindegewebiger Verhärtung in der Umgebung. Etwa kleinwalnußgroße, mit bröckligem, gelblichem, käsigem Eiter gefüllte Höhle, Spitzenschwielen, Pleuraverwachsungen. Chronische, käsige und schwielig verhärtete Herde im unteren Teil des rechten Oberlappens. Chronische käsig-fibröse Granulomatose bronchialer Lymphknoten mit Verwachsungen an der Lungenwurzel. Chronische indurierende, zum Teil käsige Granulomatose mediastinaler Lymphknoten, zum Teil mit starken Verkalkungen und zum Teil braunen Sigmentierungen der Umgebung. Chronische Granulomatose jugularer und zervikaler Lymphknoten, linksseitige exsudative fibrinöse Pleuritis, fibrinöse Perikarditis, besonders stark ausgeprägt an der Hinterfläche des Herzens. Rezidivierende hämorrhagisch-fibrinöse Peripleuritis mit Verwachsungen der Milzkapsel. Atrophie und Hämosiderose der Milz, herdförmig rotes Oberschenkelknochenmark, braune Atrophie der Leber mit geringer Verfettung, braune Atrophie des Herzens, braune Induration besonders der linken Lunge. Thrombose und Venensteine des plexus prostaticus, Stauungskatarrh der Magenschleimhaut, Stauungsinduration der Nieren, Hautödeme; leichte Atrophie der Hoden; geringe Sklerose der aufsteigenden Aorta dicht über den Klappen, stärkere der Kranzschlagader des Herzens, der Mitralklappen und Karotiden. Vereinzelte Schrumpfherde und Kalkkörperchen in den Nieren. Dystopie der rechten Nebenniere auf der Nierenoberfläche. Verwachsungen der harten Hirnhaut.

Auch die mikroskopische Untersuchung ergab nicht sofortige Klarheit über die Natur der krankhaften Veränderungen. Schnitte durch die Herde der Lungen und bronchialen Lymphknoten ergaben ein sehr eigenartiges Bild. Um oft sehr ausgedehnte mit feinsten Kohlenstaubkörnchen durchsetzte Nekrosen, denen sich derbe, breite, hyaline, kollagene Fasern anschlossen, sah man beträchtliche Ansammlungen verschieden gestalteter, sehr chromatinreicher Zellen, unter denen auffallend viele Riesenzellen von verschiedenem Typus waren. Ein Teil der Riesenzellen entsprach wohl den Sternbergzellen, nur waren die Kerne klumpiger und reicher an Chromatin, ein anderer Teil war dagegen deutlich mehrkernig, vieleckig und erheblich größer, als die Sternbergzellen zu sein pflegen. (Fig. 1). Sie lagen oft in Spalten dicht neben einkernigen kleinen Zellen, die ebenfalls chromatinreich waren und

der Berliner Gesellschaft für pathologische Anatomie und vergleichende Pathologie demonstrierte, an einem herausgeschnittenen Lymphknoten die Diagnose auf ein Lymphangioendotheliom gestellt hatte, obgleich ich mich gerade ungemein schwer zur Endotheliomdiagnose überhaupt entschließe, bei der Sektion aber überall der lymphogranulomatöse Charakter mehr oder weniger scharf hervortrat. Über zwei besonders auch im Sektionsbefund völlig abweichende Fälle, die auch in der klinischen Diagnose große Schwierigkeiten gemacht hatten, will ich hier kurz berichten.

Fall 1. 44jähriger Mann. Anamnese: Vater ist 33jährig an „Blutsturz" (vermutlich Tbk.) gestorben, Mutter mit 70 Jahren an Altersschwäche, zwei Geschwister gesund, eine Schwester gestorben. Patient seit 1896 verheiratet, Frau und Kinder gesund; keine Fehlgeburten. Als Kind eine Lungenentzündung, die aber nur kurze Zeit gedauert haben soll. — Im April 1921 erkrankte Patient mit stechenden Schmerzen in der rechten Brustseite neben dem Brustbein, die besonders gegen Abend auftraten und ungefähr eine Stunde anhielten; in der chirurgischen Klinik, deren Hilfe er aufsuchte, wurde ihm eine Operation angeraten; er ließ sich in die Klinik aufnehmen, wo die Schmerzen heftiger wurden, nach dem Rücken zu sich hinzogen und mit Atemstörungen und Schmerzen verbunden waren. Behandlung mit Jodkali brachte zunächst Besserung, dann aber nahm das Wachstum der Neubildung zu. Im weiteren Verlauf nahm die Eßlust ab, Allgemeinzustand verschlechterte sich, die Brustschmerzen und Atembeschwerden nahmen zu. Aufnahme in die 2. med. Klinik am 28. April 1921. Mitte August wurden Lymphknotenvergrößerungen an der linken Halsseite und dem Nacken beobachtet, die anfangs äußerst schmerzhaft waren; daneben bestanden häufige und langdauernde Kopfschmerzen.

Befund am 12. September 1921. Blut. Hbglgehalt 65 %, rote Blutk. 3 170 000, weiße Blutzellen 14 400, davon 97 % Leukozyten.

17. Oktober. Nach vorgenommener Bestrahlung klagt Patient über stärkere Schmerzen in den Drüsen der l. Achsel und zu beiden Seiten des Halses; Apetitlosigkeit. Erneute Blutuntersuchung ergibt Hbl. 50 %, rote Blutk. 3 030 000, weiße 8100, 89 % neutrophile, 2 % oxyphile, 9 % Lymphozyten. Anfang November nahmen die Klagen über Atemnot zu, Knoten über dem Schlüsselbein fühlbar und schmerzhaft.

24. November. Blutbefund, rote 4 100 000, weiße 4000, Hbl. 42 %, neutrophile 71 %, oxyphile 2 %, Lymphozyten 27 % — weitere Bestrahlungen.

Befund am 7. Januar 1922. 86 % neutrophile, 4 % oxyphile, 6 % Lymphozyten, 4 % Mononukleäre.

30. Januar. Hbl. 69 %, rote Blutzellen 3 620 000, weiße 14 200, 85 % neutrophile, 2 % oxyphile, 1 % basophile, 7 % Lymphozyten, 5 % Monozyten. — Bestrahlung fortgesetzt.

28. Februar. Hbl. 52 %, rote Blutzellen 2 770 000, weiße 6200, neutrophile 82 %, Lymphozyten 16 %, Mononukleäre 2 %.

22. April. Röntgenaufnahme ergibt beide Lungenspitzen verschattet, starke Verschattung der rechten unteren Lungenpartien mit unscharfer Begrenzung und Übergang in den Herzschatten. 27. April geringe Temperaturerhöhung. 1. Mai Blutbefund, Hbl. 50 %, rote 3 500 000, weiße 11 200, neutrophile 88 %, Myeloblasten 2 %, Lymphozyten und Mononukleäre 10 %. 8. Mai Verschlechterung des Befundes, starke Atemnot, Herzbeschwerden. 11. Mai Tod.

Die klinische Diagnose lautete Lungenkrebs oder Mediastinaltumor?

Die am 12. Mai vorgenommene Leichenöffnung hatte folgendes Ergebnis: Im Mittellappen der rechten Lunge fand sich eine kleine walnußgroße, mit gelben bröckeligen, eiterähnlichen Massen gefüllte Höhle, deren Wand ziemlich glatt, derb und von graugelblicher Farbe war, während die Umgebung außen mit schwieligen, grauweißen, sowie einigen mehr gelblichen, ungefähr ½ reiskorngroßen rundlichen Erhebungen durchsetzt war; in einer Entfernung von etwa 1—1½ cm vor der Höhle fanden sich noch teils rundlich, teils mehr zackig gestaltete harte, ungefähr 1—1½ cm im Durchmesser messende graue Herde, in

bzw. 55,9 qmm). Diese Verhältnisse werden eine vermehrte Arbeit des linken Ventrikels bedingen und es folgt hieraus dann eine sogenannte tonogene Dilatation infolge der rein lokalen Druckerhöhung. Da der Herzmuskel selbst gesund ist und die Klappen intakt sind, ist dies die einzig mögliche Erklärung der Entstehungsweise der vorliegenden Dilatation.

Literatur.

A. Spezialfälle, chronologisch geordnet: 1. **Steidele,** Sammlung chirurg. Beobachtungen. Bd. 2, S. 114, 1812. 2. **Seidel,** Index musei anatomici Kiliensis Kiel, Typis Mohr. 1818, S. 61. 3. **Sthruthers and Greig,** Monthly Journal of Medic. Soc. Bd. 25, S. 29, 1852. 4. **Wale Hicks,** Transact. of Pathol. Soc. Bd. 15, S. 85, 1864. 5. **Cameron,** Journ. of Anat. and Physiolog. Bd. 5, S. 339, 1871. 6. **Barlow,** Transact. of Pathol. Soc. Bd. 27, S. 140. Fall 1, 1876. 7. **Rauchfuß,** Gerhards Handb. d. Kinderkrankh. Bd. 4 A, S. 137 Anm., 1878. 8. **Volbeding,** Inaug. Diss. Halle 1881. Fall 6. 9. **Kohl,** Zentralblatt für Patholog. Bd. 20, 1909. 10. **Berblinger,** Brüning-Schwalbe, Handb. der allgemein. Pathol. u. Pathol. Anatomie d. Kindesalters. Bd. 2. Abt. 2. Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. 1921. B. Übrige Literatur: 11. **Bromann,** Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Bergmann-Wiesbaden 1911. 12. **Herxheimer,** Mißbildungen d. Herzens u. der großen Gefäße. In Schwalbes Morphologie d. Mißbildungen d. Menschen u. der Tiere. 3. Teil, 3. Lieferung, 2. Abt. 4. Kap. 1910. 13. **Kirch, Eugen,** Über gesetzmäßige Verschiebungen d. inneren Größenverhältnisse d. norm. u. pathol. veränderten menschlichen Herzens. Zeitschr. f. angewandte Anatomie u. Konstitutionslehre. Bd. 7, Heft 5/6. 14. **Thorel,** Die Erkrankungen d. Herzens u. d. großen Gefäße. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse 1915. 2. Teil. 15. **Preiß,** Zur Lehre v. d. angeb. Herzanomalien. Zieglers Beitr. 1890. 16. **Jarisch,** Die Pars membranacea septi ventric. im Herzen d. Menschen. Sitzber. d. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 121, 1912. (Nach Rauber-Kopsch, Lehrb. d. Anatomie. Bd. 3.) 17. **Vierordt,** Die angeborenen Herzkrankheiten. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 15, 2. Teil.

Zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose.

Von **O. Lubarsch,** Berlin.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Die Lymphogranulomatose gehört trotz der zahlreichen kasuistischen, klinischen, anatomischen und experimentellen Untersuchungen immer noch zu den Krankheiten, die uns mannigfache Rätsel aufgeben. Sie ist durch eine große Vielgestaltigkeit im klinischen Krankheitsbild und anatomischen Befund ausgezeichnet. Während man zunächst den Beginn stets in den Lymphknoten annahm, haben sich die Fälle gehäuft, in denen der Primärsitz in den Lymphknötchen ist, besonders bei der intestinalen Granulomatose. Dazu kommen die Fälle, bei denen die Entwicklung in den einzelnen Lymphknotengruppen eine sehr verschiedenartige ist. Ich habe eine Anzahl solcher Fälle gesehen, in denen die vergrößerten herausgeschnittenen Lymphknoten nur das Bild einer einfachen Hyperplasie darboten oder als ein kleinzelliges Lymphom erschienen, während später erkrankte und entfernte Lymphknoten das typische Bild der Granulomatose darboten, oder dies erst bei der Sektion in den meisten lymphatischen Abschnitten hervortrat. Ich habe aber auch Fälle gesehen, in denen das histologische Bild ein ganz abweichendes und vorwiegend blastomatöses war, so daß ich z. B. in einem Fall, den ich seinerzeit in

Und dennoch stellt Schottmüller an die Spitze seiner Abhandlung über den Typhus abdominalis in Mohr-Stähelins Handbuch der inneren Medizin mit vollem Recht den Satz, daß die Diagnose des Typhus eine ätiologische sein müsse, da sich unter einem klinisch gleichen oder doch weitgehend ähnlichem Krankheitsbilde zwei durch die Art ihrer Erreger unterschiedliche Erkrankungen verbergen könnten, nämlich der echte, durch den Ebert-Gaffkyschen Bazillus bedingte Typhus abdominalis und die typhöse Form des Paratyphus, der sogenannte „Paratyphus typhosus".

Gerade um diese sogenannte ätiologische Diagnose des Typhus abdominalis, bzw. der typhösen Erkrankungen überhaupt, ist aber in neuerer Zeit ein heftiger Meinungsstreit entstanden, seitdem K. F. Schmitz auf Grund seiner Studien an einer größeren, im Jahre 1915 in Jena beobachteten, Typhusepidemie die Frage nach der Zuverlässigkeit der bakteriologisch-serologischen Typhusdiagnostik erneut in die Diskussion geworfen hat. Die Frage an sich ist ja zwar nicht neu, hat aber trotzdem bis auf den heutigen Tag nichts an Aktualität verloren, da auch heute noch die restlose Erfassung aller Infektionsquellen die unerläßliche Vorbedingung für eine erfolgreiche Bekämpfung des Typhus, sei es in Einzelfällen, sei es in kleineren Endemien, oder bei Massenerkrankungen, bildet.

Unter den zahlreichen älteren Arbeiten, die sich mit der Frage der Zuverlässigkeit der bakteriologisch-serologischen Typhusdiagnose befassen, möchten wir nur auf die größeren Veröffentlichungen von Klinger, welche eine Zusammenstellung der Ergebnisse aus der Straßburger Untersuchungsanstalt für die Jahre 1903—1905 bzw. 1906—1907 enthalten, sowie auf die zusammenfassende Darstellung von Händel in der „Denkschrift zur Bekämpfung des Typhus im Südwesten des Reiches" hinweisen. Die Ergebnisse der dort niedergelegten Untersuchungen müssen im allgemeinen als recht günstig bezeichnet werden und schwanken, trotz mancher ungünstigen Vorbedingungen, wie sie z. B. für die Blutuntersuchungen durch die Verwendung der praktisch doch recht unzulänglichen Kapillarmethode in Erscheinung traten, zwischen 81,1 Prozent und 91,0 bzw. 92,0 Prozent.

Wer den Betrieb einer bakteriologischen Untersuchungsanstalt und die häufig unzulängliche klinische Berichterstattung der einsendenden Ärzte aus eigener Erfahrung kennt, der weiß, daß die Statistik derartiger Anstalten sehr häufig darunter leidet, daß sich viele Fälle, namentlich solche, bei denen die Untersuchungsanstalt den vom Einsender erwarteten Befund zunächst nicht zu geben vermochte, einer weiteren Beobachtung entziehen und ihre sachgemäße, mit dem klinischen Verlauf übereinstimmende, Einreihung in die Statistik praktisch zur Unmöglichkeit machen. Es wird sich nach Lage der Verhältnisse vielfach der Beurteilung entziehen, ob der weitere klinische Verlauf des Falles, trotz negativen biologischen Befundes, zur Aufrechterhaltung der Diagnose Typhus abdominalis zwang, oder ob eine, mit dem negativen biologischen Befund übereinstimmende, andere klinische Diagnose Platz greifen mußte. Eine derartig erschöpfende Beurteilung ermöglicht nur ein Material, welches entweder einer eng umgrenzten Epidemie entstammt, oder aber durch die Beobachtung in einem Krankenhaus, bei gleichzeitiger Verwendung aller sonst verfügbaren diagnostischen Hilfsmitteln, die Gewähr bietet, daß auch beim negativen bakteriologisch-serologischen Befund, die Diagnose Typhus nicht ohne zwingenden Grund fallen gelassen wird.

Derartigen Forderungen bezüglich der Herkunft des Materials entsprechen im wesentlichen zwei Arbeiten aus den letzten Jahren, die aus dem Hygienischen Institut von Jena bzw. von Kiel hervorgegangen sind. Es handelt sich um die Arbeiten von K. F. Schmitz und Kalthoff, die sich ebenfalls mit der bakteriologischen Typhusdiagnose befaßten. Ihnen schloß sich dann eine gleiche Arbeit von Bitter an, die aber bezüglich des Materials an ähnlichen Fehlerquellen krankt, wie wir sie eben für die Arbeiten von Händel und Klinger hervorgehoben haben. Die Arbeit von Schmitz stützt sich auf die bekannte, 455 Fälle umfassende, Jenaer Typhusepidemie von 1915, während Kalthoff seinen Ausführungen die bakteriologisch-serologischen Ergebnisse von 221, in der medizinischen Klinik zu Kiel in den Jahren von 1910—1916 behandelten, Typhusfällen zugrunde legt. Demgegenüber prüft Bitter die Leistungsfähigkeit der

bakteriologisch-serologischen Untersuchungsmethoden auf Grund eines Materials, welches die in der Zeit von 1914—1919 in Schleswig-Holstein — ausschließlich des Bezirks Altona und der Militärpersonen — gemeldeten Typhus- bzw. Paratyphusfälle umfaßt.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigen sowohl untereinander, wie auch im Vergleich mit den Angaben der oben genannten Autoren, sehr erhebliche Differenzen. Nach den Angaben von Schmitz konnte die bakteriologische Diagnose des Typhus bei der erwähnten Epidemie nur bei 61,47 Prozent (353 Typhuskranke) gestellt werden, während Bitter durchschnittlich in 69,9 Prozent aller gemeldeten Typhuserkrankungen ein positives Ergebnis zu verzeichnen hatte. Besonders günstig scheinen die Verhältnisse im Jahre 1919 gelegen zu haben, wo Bitter über eine positive Ausbeute von 91,6 Prozent zu berichten vermochte. Im letztgenannten Jahre zeigt sich also eine starke Annäherung an die Ergebnisse von Kalthoff, der bei 221 Patienten der medizinischen Klinik den positiven Ausfall nur in 4,5 Prozent seiner Fälle vermißte.

Angesichts solcher Differenzen und im Hinblick auf die anerkannte Wichtigkeit dieser Frage dürfte es wohl berechtigt sein, über die Erfahrungen zu berichten, wie wir sie in der Zeit von April 1914 bis Anfang 1921 auf der bakteriologischen Abteilung unseres Krankenhauses sammeln konnten. Die Kriegsverhältnisse boten uns dabei insofern besonders günstige Bedingungen, als wir mit Beginn des Krieges eine erhebliche, bei den günstigen sanitären Verhältnissen Hamburgs sonst ungewöhnliche Zunahme an echten Typhusfällen und zugleich eine Steigerung in der Zahl der sonst auch unter normalen Verhältnissen häufiger beobachteten Paratyphusfälle feststellen konnten. Unsere Ausführungen stützen sich auf 187 Typhusfälle und ferner auf 118 typhusähnlich verlaufende Paratyphusfälle, welche in der oben genannten Zeit auf den verschiedenen Abteilungen des Barmbecker Krankenhauses in klinischer Beobachtung standen.

Die Verhältnisse für bakteriologisch-serologische Untersuchungen sind bei einer Beobachtung in einem Krankenhause, wie sie, außer bei unserem Material, auch bei den Fällen von Kalthoff u. K. F. Schmitz in Frage kommt, naturgemäß erheblich viel günstiger, insofern das vom Kranken gewonnene Material im Krankenhausbetrieb bedeutend schonender behandelt wird, ganz abgesehen davon, daß bei einem Krankenhaus mit eigener bakteriologischer Abteilung zwischen der Entnahme und der Bearbeitung des Materials durchweg ein kürzerer Zeitraum verstreicht, als bei den Provinzial-Untersuchungsanstalten, welche ihr Material oftmals aus entfernt liegenden Bezirken zugesandt erhalten. Diese wesentlich ungünstigeren Bedingungen der Untersuchungsanstalten fallen besonders dann ins Gewicht, wenn es sich um die Untersuchung von Stuhlmaterial handelt, zumal die für Typhusuntersuchungen meist in Frage kommende wärmere Jahreszeit einer Zersetzung der Stühle und damit einem Überwuchern von Fäulniskeimen und anderen Saprophyten Vorschub leistet. Besonders lehrreich erscheint in dieser Hinsicht eine kleine Statistik von Gaethgens u. Brückner, welche die Gefahr der Überwucherung hinsichtlich der diagnostischen Ergebnisse in besonders grellem Lichte erscheinen läßt. Nach den Angaben dieser Statistik mißlang der Nachweis der Typhusbazillen bei den 34 im Sommer eingesandten Stuhlproben 19 mal, während die im Spätherbst eingesandten 38 Proben nur 10 mal ein negatives Ergebnis zeitigten. In gleicher Weise kann auch die natürliche Baktericidie des Serums auf die im Blute vorhandenen, meist verhältnismäßig spärlichen, Bakterien schädigend einwirken, wenn eine Gallenanreicherung nicht unmittelbar nach der Entnahme des Blutes stattgefunden hat. Und es ist selbstverständlich, daß durch diese und ähnliche Einwirkungen die Ausbeute an positiven Ergebnissen ganz erheblich sinken kann und muß.

Dazu darf eines nicht übersehen werden, daß, gerade bei der bakteriologischen Diagnose des Typhus und der typhösen Erkrankungen, unendlich viel davon abhängt, ob in den einzelnen Stadien der Erkrankung auch das jeweils zweckmäßige und für eine positive Ausbeute die besten Aussichten bietende Material eingesandt wird. Gerade diesen Voraussetzungen wird aber, trotz aller Rundschreiben und schriftlichen Anweisungen der Untersuchungsämter, in der

Allgemeinpraxis auch heute noch nicht in vollem Umfang entsprochen und es unterliegt keinem Zweifel, daß ein großer Teil der diagnostischen Versager nicht so sehr der Unzulänglichkeit der Untersuchungsmethoden, als vielmehr der unzweckmäßigen Auswahl des Untersuchungsmaterials in der fraglichen Krankheitsperiode, zur Last gelegt werden muß.

Im Krankenhaus liegen die Verhältnisse hier insofern günstiger, als die jeweils nachwachsende jüngere Ärztegeneration systematisch dazu erzogen werden kann, mit zunehmender Erkenntnis des Wesens einer typhösen Erkrankung auch den Zeitpunkt für die Einsendung bestimmter Untersuchungsmaterialien mehr und mehr richtig auszuwählen.

Der Einwand, daß im allgemeinen nur die schweren Fälle zur Aufnahme ins Krankenhaus kommen und daß dadurch die Statistik in besonders günstigem Sinne beeinflußt wird, besteht für unser Krankenhausmaterial sicherlich nicht in vollem Umfange zu Recht, da die besonderen Verhältnisse der Großstadt den praktischen Arzt fast immer zwingen, jeden mehrere Tage fiebernden Kranken ins Krankenhaus einzuweisen.

Was die wechselseitigen Beziehungen anlangt, wie sie zwischen den Ergebnissen der bakteriologisch-serologischen Untersuchungen und dem jeweils beobachteten klinischen Material zu bestehen scheinen, so kommen die Vorteile, welche Schmitz für die Prüfung der bakteriologischen Ergebnisse an einem Epidemiematerial in Anspruch nimmt, bei einem Vergleich mit unserem Material kaum zur Geltung, da wir den Untersuchungen ein Material zugrunde legen können, welches sich weder aus schweren Fällen allein rekrutiert, noch auch durch die Verkennung leichterer Typhen die Resultate zugunsten der bakteriologisch-serologischen Methoden zu verschieben vermag. Für unser eigenes Material glauben wir also derartige Fehlerquellen bei der Beurteilung ausschließen zu können, möchten uns aber kein Urteil darüber erlauben, wie weit sich eventuell die Untersuchung von Kalthoff auf durchschnittlich schwere Fälle stützen, da die einschlägige Arbeit eine solche Feststellung nicht ohne weiteres ermöglicht.

Die Vorteile, welche die Verwertung einer solchen Epidemie durch ihre Übersichtlichkeit zu bieten vermag, dürften somit im Vergleich zu unserem Material in Wegfall kommen. Dagegen treten Nachteile in Erscheinung, welche es unseres Erachtens nicht ermöglichen, die bei einer solchen Epidemie gewonnenen Erfahrungen so ohne weiteres zu verallgemeinern, wie es Schmitz in einer doch etwas zu einseitigen Weise versucht hat.

Zu diesen Nachteilen wäre, außer gewissen technischen Schwierigkeiten, die plötzlich auftreten und die Untersuchungsergebnisse für eine kurze Zeitspanne ungünstig beeinflussen können, vor allen Dingen der besondere Charakter des Epidemieerregers zu zählen. Der Typhusstamm, welcher die von Schmitz beobachtete Jenaer Epidemie verursacht hat, ist nach den eigenen Angaben des Autors nicht besonders schwer züchtbar gewesen und hat auch hinsichtlich seiner Identifizierung durch Agglutination usw. kein von der Norm abweichendes Bild ergeben. Aber sicherlich bestimmen ja die groben, uns erkennbaren Eigenschaften nicht allein den Charakter eines Erregers. Das unterschiedliche klinische Bild der verschiedenen Epidemien, der sog. Genius epidemicus, ist zweifellos ein Zeichen dafür, daß die vitalen Eigenschaften eines Bazillus mit der engen bakteriologisch-serologischen Umgrenzung keineswegs fest umschrieben sind. In Anbetracht der relativ hohen Mortalität der Jenaer Epidemie, welche sich nach den Angaben von Schmitz auf 11,2 Prozent belief, scheint der Charakter dieser Epidemie keineswegs ein

besonders leichter gewesen zu sein, wenn man bedenkt, daß demgegenüber unser Krankenhausmaterial nur eine Mortalität von 8,5 Prozent aufwies. In dem besonders leichten Verlauf der Epidemie kann also die Erklärung für die große Zahl der negativen Untersuchungsergebnisse bei K. F. Schmitz nicht gesucht werden.

Dagegen legt die hohe Zahl der Fälle mit positiver Gruber-Widalschen Reaktion, bei aller Rücksichtnahme auf Differenzen, die sich durch äußere Ursachen, namentlich durch leicht agglutinable Stämme, ergeben können, die Vermutung nahe, daß wir in dem Erreger der Jenaer-Epidemie einen Stamm vor uns haben, der bei den Erkrankten einen hohen Grad von Abwehrtätigkeit hervorzurufen vermochte, daß es sich also um einen guten Agglutininbildner handelte. Dabei mag es dahingestellt bleiben, welches im besonderen die reizbildenden Momente des fraglichen Stammes gewesen sein können. Immerhin aber könnten wir uns vorstellen, daß die Zellmembran der verschiedenen Typhusstämme oder ihre Endo- bzw. Ektotoxine jeweils besondere, zur Zeit jedoch chemisch bzw. biologisch noch unbekannte Eigenschaften besäßen, welche verschieden, d. h. im Sinne einer besonderen Aktivierung bzw. Inaktivierung der Zellabwehrkräfte, innerhalb des Organismus zu wirken vermöchten. Diese Abwehrkräfte, die ihren Ausdruck zum Teil in dem Auftreten von Serumagglutininen finden, könnten einer Vermehrung und Fortpflanzung der Typhusbazillen im Körper durchaus hinderlich sein und es wäre denkbar, daß diese Abwehrkräfte, soweit es sich um humorale Immunstoffe handelt, bis zu einem gewissen Grade auch einer kulturellen Erfassung der Typhusbazillen hinderlich sein könnten.

Jedenfalls berichten verschiedene Autoren durchaus in diesem Sinne über die Züchtungsergebnisse, welche sie bei der kulturellen Untersuchung des Blutes von schutzgeimpften Typhuskranken erhalten haben. So mußte sich Schott bei den einschlägigen Untersuchungen, im Gegensatz zu seinen früheren wesentlich günstigeren Ergebnissen, mit einer positiven Ausbeute von nur 30 Prozent begnügen, während Hohlweg u. Scriba nur bei 60 Prozent der von ihnen untersuchten schutzgeimpften Typhuskranken die Kultur des Typhusbazillus aus dem Blute gelang. Beweisend sind diese Arbeiten allerdings nicht und sie sind auch keineswegs unwidersprochen geblieben. So hat z. B. Penecke einen Einfluß der Schutzimpfung in diesem Sinne nicht feststellen können und auch die Blutuntersuchungen bei unseren Krankheitsfällen, unter denen sich, namentlich in der späteren Kriegszeit, stets eine größere Anzahl von schutzgeimpften Soldaten befand, vermögen die Auffassungen von Schott bzw. von Hohlweg und Scriba in keiner Weise zu stützen.

Aber trotz alledem müssen wir, sofern wir den Einfluß der humoralen Immunstoffe nicht überhaupt leugnen wollen, zu dem Resultat kommen, daß zwischen dem Ansteigen und Sinken der humoralen Immunstoffe einerseits und der Anwesenheit der Typhusbazillen im kreisenden Blute unverkennbare wechselseitige Beziehungen bestehen. Die einschlägigen Beobachtungen lehren uns, daß das Steigen der humoralen Immunstoffe im allgemeinen eine Verminderung der im Blute kreisenden Bazillen zur Voraussetzung hat und mannigfache klinische Beobachtungen liefern den Beweis dafür, daß mit steigendem Titer der Gruber-Widalschen Reaktion auch die Wahrscheinlichkeit, die Bazillen aus dem Blute zu züchten, ganz erheblich abnimmt, während wir andererseits vor einem klinischen und bakteriologischen Rezidiv sehr häufig ein Verschwinden der Serumreaktionen, oder doch wenigstens eine starke Abschwächung derselben, beobachten können.

Es wäre durchaus denkbar, daß diese vermehrten Abwehrkräfte, wie sie bei den Kranken der Jenaer-Epidemie zweifellos bestanden und ihren sichtbaren Ausdruck in der hohen Zahl positiver Agglutinationsproben fanden, die besonderen Ergebnisse der Untersuchungen von K. F. Schmitz, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, zu erklären vermöchten.

Ziehen wir dagegen das Fazit aus den Beobachtungen mehrerer Jahre, so werden solche Besonderheiten, wie sie im Rahmen einer einzelnen örtlich begrenzten Epidemie in Erscheinung treten, das Gesamtergebnis, schon im Hinblick auf die größere Mannigfaltigkeit der Infektionserreger, weit weniger zu beeinflussen vermögen, als dies bei einer einheitlichen Infektionsquelle möglich erscheint, und wir werden somit eine zuverlässigere Übersicht über das zu erhalten vermögen, was die bakteriologisch-serologische Typhusdiagnose unter den normalen Verhältnissen des Alltags leistet, nicht nur, was sie unter den Besonderheiten einer Epidemie zu leisten vermag. Die Vermeidbarkeit der oben auseinandergesetzten Fehlerquellen wird dabei selbstverständlich die natürliche Voraussetzung für die Gewinnung eines richtigen Urteils sein müssen.

Ein Blick auf die mannigfachen Angaben bezüglich einer zweckdienlichen technischen Ausgestaltung der biologischen Typhusdiagnose belehrt uns ja zur Genüge, daß wir auch heute noch von einer einheitlichen, keiner Verbesserungen bedürftigen, Methode noch weit entfernt sind, da fast in jedem Institut kleine Abweichungen bezüglich der Behandlung des Materials, der Verwendung bestimmter Nährböden usw. bestehen, wenn auch in den großen Linien der Methodik wesentliche prinzipielle Differenzen nicht zu bestehen scheinen. Immerhin aber wird die in den einzelnen Instituten verwendete Technik keineswegs als belanglos für die jeweils erzielten Resultate betrachtet werden können, so daß uns ein kurzes Eingehen auf die Technik, wie sie bei uns am Krankenhaus geübt wird, zweifello wünschenswert erscheint.

Mit Rücksicht auf die oft ungenauen anamnestischen Angaben der Kranken, bezüglich Beginn und Dauer der Erkrankung, wird durchweg bei allen neuaufgenommenen typhusverdächtigen Kranken eine kulturelle und Hand in Hand damit meist auch gleichzeitig eine serologische Blutuntersuchung vorgenommen. Die Blutentnahme erfolgt fast durchweg am Tage der Aufnahme, oder doch spätestens am Tage darauf. Bei der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Blutentnahme, sofern sie wenigstens für Kulturzwecke vorgenommen wurde, bei Fieberanstieg oder im Fieber; für eine kleine Anzahl von Fällen ließ es sich indessen leider nicht mehr feststellen, bei welcher Temperatur die Entnahme stattgefunden hatte. Zu Kulturzwecken wurde das Blut fast stets in den mit Glasperlen versehenen Schottmüllerschen Flaschen aufgefangen und dann durch Schütteln defibriniert. Soweit möglich, wurden für die Kultur im allgemeinen ungefähr 15—25 ccm verarbeitet, doch wurde meist gleichzeitig noch eine weitere Menge von 3—5 ccm Blut in einem Reagenzglas aufgefangen, um das sich absetzende Serum zur Anstellung der Gruber-Widalschen Reaktion verwenden zu können. Das Material wurde dann umgehend dem auf dem Krankenhausgelände liegenden bakteriologischen Institut zur weiteren Bearbeitung übergeben. Erfolgte die Aufnahme der Kranken und demgemäß auch die Blutentnahme in den späteren Nachmittags- bzw. Abendstunden, so wurde das Schüttelblut bereits auf der Station mit Galle angereichert und alsdann in den Brutschrank gestellt, um dann am nächsten Morgen dem Institut zur Bearbeitung übergeben zu werden. Die Reagenzröhrchen mit dem geronnenen Blut wurden bei Zimmer- bzw. Eisschranktemperatur aufbewahrt, um dann ebenfalls dem Institut zur Bearbeitung übergeben zu werden. Das angereicherte Blut wurde dann in der bekannten Weise, nach dem die Anreicherung vorher noch einmal gründlich durchgeschüttelt war, zur Plattenaussaat verwendet. Hatten wir uns zu-

nächst mit einer einmaligen Aussaat, nach 24stündiger Bebrütung, begnügt, so gaben uns einschlägige systematische Untersuchungen Veranlassung, die Bebrütung auf weitere 24 Stunden auszudehnen und, namentlich seit Ende 1915, auch nach 48stündiger Bebrütung noch eine weitere Plattenaussaat vorzunehmen. War eine Anreicherung des Blutes auf den Stationen noch nicht erfolgt, so wurde dieselbe bei uns auf der bakteriologischen Abteilung nach bekannten Grundsätzen, d. h. durch Zusatz eines Überschusses peptonisierter Rindergalle, vorgenommen, worauf dann die weitere Bearbeitung ebenfalls nach den oben genannten Grundsätzen erfolgte. Bei den zwecks Anstellung der Widalschen Reaktion eingesandten Blutproben wurde das Serum, sofern es sich in der Zwischenzeit noch nicht spontan abgesetzt hatte, mit Hilfe der Zentrifuge gewonnen und der Blutkuchen, welcher vorher vermittels eines sterilen Glasstabes zertrümmert wurde, ebenfalls mit Rindergalle angereichert, um dann in gleicher Weise wie das Schüttelblut weiter bearbeitet zu werden.

Zur Plattenkultur wurde vorwiegend der Fuchsinagar nach Endo verwendet, wobei das Kulturverfahren noch zeitweilig durch Aussaaten auf den Milchzucker-Lackmus-Neutralrotagar (von Drigalski) ergänzt wurde. Da wir, mit den zunehmenden Schwierigkeiten der letzten Kriegsjahre, sehr häufig über ein unliebsames Versagen der Drigalskiplatten zu klagen hatten, sind wir späterhin dazu übrgegangen, die Drigalskiplatte durch den Gaßnerschen Dreifarbennährboden zu ersetzen. Die günstigen Erfahrungen, die wir bei Verwendung dieses Nährbodens sammeln konnten, gaben uns Veranlassung, denselben dauernd für unseren diagnostischen Betrieb heranzuziehen und auch heute noch gehen wir bei den einschlägigen Untersuchungen so vor, daß wir stets den Fuchsinagar nach Endo und den Dreifarbennährboden nach Gaßner parallel nebeneinander verwenden. Die letztgenannten beiden Nährböden sind, nach unseren ausgiebigen Erfahrungen, als durchaus gleichwertig zu betrachten und erweisen sich zudem beide der Drigalskiplatte ganz wesentlich überlegen. Hinsichtlich des Dreifarbennährbodens sei im übrigen noch hervorgehoben, daß er uns besonders bei der bakteriologischen Ruhrdiagnose vielfach sehr wertvolle Dienste zu leisten vermochte, da manche Ruhrstämme auf der Gaßnerplatte zweifellos eine bessere Wachstumstendenz erkennen ließen als auf dem Endoschen Fuchsinnährboden.

Bei der weiteren Verarbeitung des Materials gingen wir dann in der Weise vor, daß die verdächtigen Kolonien abgestichelt und in ihrem Verhalten gegenüber der sogenannten bunten Reihe geprüft wurden. Während wir in der ersten Zeit mehr oder minder sämtliche Nährböden, wie Milch- und Traubenzuckerbouillon, die Nutrosenährböden nach Barsiekow, Neutralrotagar, Lackmusmolke usw. zur Differenzialdiagnose der gezüchteten Keime heranzogen, sahen wir uns unter den zunehmenden Schwierigkeiten der Kriegszeit mehr und mehr gezwungen, Einschränkungen eintreten zu lassen und begnügten uns schließlich mehr oder weniger ausschließlich mit der Feststellung des Gärungsvermögens und der Beweglichkeit der jeweils als verdächtig befundenen Kolonien. Zur endgültigen Identifizierung der kulturell als Typhus- bzw. Paratyphusbazillen angesprochenen Stämme wurde dann die Probeagglutination, vermittels spezifischer, im Institut meist selbst hergestellter Kaninchensera, vorgenommen. Für praktische Zwecke begnügten wir uns in der Regel damit, die Probeagglutinationen mit Serumverdünnungen von 1:100 bzw. 1:500 durchzuführen, ein Verfahren, welches sich für praktische Zwecke als durchaus ausreichend erwiesen hat und nur bei der Differenzierung der verschiedenen Paratyphusarten mehr oder weniger häufig durch eine quantitative Agglutininbestimmung ergänzt werden mußte. Das Ergebnis unserer Agglutininversuche wurde frühestens nach zwei Stunden und spätestens nach 24 Stunden abgelesen, wobei sich jedoch nach unseren einschlägigen Beobachtungen, bei gut agglutinierbaren Stämmen und brauchbaren Immunseris, eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 2 Stunden als durchaus ausreichend erwies.

Fast regelmäßig gleichzeitig wurde uns mit den zur Kultur bestimmten Blutproben auch geronnenes Blut (siehe oben) eingesandt, welches dann zur Anstellung der Gruber-Widalschen Reaktion verwendet wurde. Zu diesem Zweck wurde das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und dann der Agglutinationswert fortlaufender Verdünnungen von 1:20—1:1280 gegenüber den verschiedenen Repräsentanten der Typhus-Paratyphusgruppe bestimmt. Wir verwendeten für die Agglutinationen durchweg Aufschwemmungen von lebenden

24stündigen Kulturen, zu deren Herstellung einwandfreie und gut agglutinierbare Laboratoriumsstämme, die von Zeit zu Zeit durch neue, frisch aus dem Körper der Kranken gezüchtete, Stämme ersetzt wurden, verwendet wurden. Die Agglutination wurde stets makroskopisch durchgeführt und ein Resultat dann als positiv abgegeben, wenn mindestens bei einer Serumverdünnung von 1:80 eine deutliche, bereits mit dem bloßen Auge, oder aber mit schwacher Lupevergrößerung, erkennbare Agglutination innerhalb einer Beobachtungszeit von 2—20 Stunden aufgetreten war. Wir erhielten auf diese Weise durchaus spezifische und klinisch verwertbare Reaktionen. Nach unseren Erfahrungen empfiehlt es sich allerdings, die Agglutinationen mit Gärtnerstämmen etwas vorsichtiger zu bewerten, da wir gelegentlich — übrigens auch bei Stämmen, die aus anderen Instituten bezogen waren — bei diesen Prüfungen auch noch in Serumverdünnungen von 1:160 ausgesprochene Agglutinationen erhielten, ohne daß die klinischen Befunde einen Anhaltspunkt für eine typhöse Infektion ergaben und ohne, daß sich in den Kontrollen Störungen, im Sinne einer Eigenflockung des verwendeten Stammes, erkenen ließen. Im allgemeinen gaben wir bei guter Agglutination in der Verdünnung 1:80 und fraglicher Agglutination in der Verdünnung 1:160 die Ergebnisse als verdächtig ab, enthielten uns aber hinsichtlich der klinischen Bewertung solcher Ergebnisse eines endgültigen Urteils. Im übrigen sei hervorgehoben, daß derartige Ergebnisse in der Statistik nicht berücksichtigt sind.

Was nun die Stuhluntersuchungen anlangt, so wurde von den uns eingesandten Stuhlproben stets ein kleiner Teil mit physiologischer Kochsalzlösung angerieben, worauf dann ein kleiner Tropfen der Aufschwemmung auf eine Platte gebracht und mit einem Glasspatel auf mehrere Platten der verschiedenen Nährböden verteilt wurde. Gleichzeitig wurde ein weiterer Teil der Aufschwemmung mit peptonisierter Rindergalle versetzt und zwecks Anreicherung 24 Stunden bei Brutschraktemperatur gehalten. Auch von dieser Anreicherung wurde regelmäßig noch eine Plattenaussaat vorgenommen und in gleicher Weise weiter bearbeitet wie das Originalmaterial. Auch für die Stuhlaussaaten fanden in der ersten Zeit die Nährböden nach Endo bzw. von Drigalski Verwendung, während späterhin auch hier der Dreifarbennährboden nach Gaßner an Stelle des Drigalskiagars trat. Über die Leistungsfähigkeit der verschiedenen Nährböden haben wir uns ja bereits oben geäußert und das für die Blutkultur Gesagte gilt für die Stuhluntersuchungen noch im erhöhten Maße, zumal ja hier noch die Konkurrenz anderer Keime bedeutsam ins Gewicht fällt. Was die Zahl der zur Stuhlkultur verwendeten Platten anlangt, so wurden in der ersten Zeit in der Regel 3—4 Nährbodenplatten mit dem verdächtigen Material beimpft, bis uns auch hier die Kriegsverhältnisse zwangen, eine wesentliche Materialbeschränkung eintreten zu lassen. Soweit auf den beimpften Platten dann verdächtige Kolonien wuchsen, wurden sie in der üblichen Weise abgestichelt und dann, sofern sie als Reinkulturen erkannt waren, nach den oben beschriebenen Prinzipien identifiziert.

Was die Untersuchung der jeweils eingesandten Urinproben anlangt, so wurde eine Originalaussaat nur dann vorgenommen, wenn ein starker Sedimentgehalt des Urins ein solches Verfahren aussichtsreich erscheinen ließ. Im übrigen wurden dann 4—5 ccm des Materials in peptonisierter Rindergalle angereichert und erst nach 24stündiger Bebrütung vermittels der Plattenkultur auf ihren eventuellen Keimgehalt untersucht. Bei positivem Kulturergebnis erfolgte dann die weitere Bearbeitung in der bereits geschilderten Weise.

Nach diesem Überblick über die technische Bearbeitung des uns zugesandten Materials möchten wir zur Besprechung unserer Untersuchungsergebnisse selbst übergehen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in der folgenden Zusammenstellung die Ergebnisse der Typhuszüchtung und der Paratyphuszüchtung gesondert aufgeführt werden. Für eine statistische Bewertung kommen von den Paratyphuserkrankungen selbstverständlich nur die, meist durch den Paratyphus B hervorgerufenen, typhusähnlichen Formen in Betracht. Die nach Auffassung von Bitter durch den Paratyphus Breslau hervorgerufene Gastroenteritis ist infolge ihrer Abgrenzungsunmöglichkeit gegenüber einfachen Darmkatarrhen nur in scharf umgrenzten Epidemien statistisch sicher zu erfassen. In Analogie zu den Arbeiten von K. F. Schmitz und Kalthoff haben wir die Ergebnisse nach Wochen geordnet und sowohl das Verhältnis

der positiven Untersuchungen zur Gesamtzahl der Untersuchungen, als auch das Verhältnis der aus der betreffenden Untersuchungsart positiv befundenen Kranken zur Gesamtzahl der Typhus- bzw. Paratyphuskranken berechnet.

Die Tabellen 1 und 2 unterrichten dabei über die Ergebnisse der Stuhl- und Urinuntersuchungen. Das Verhältnis der Ergebnisse der Gesamtuntersuchungen zu der Anzahl der Kranken, die das Untersuchungsmaterial geliefert hatten, übersteigt dabei in keiner Weise die von Kalthoff und Schmitz angegebenen Zahlen. Eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisse von K. F. Schmitz und Kalthoff bzw. über unsere eigenen Resultate enthält die Tabelle 3.

Tabelle 1.

Verhältnis der positiven Befunde von Stuhl und Urin zur Gesamtzahl der Untersuchungen.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl		Positive Befunde		Prozente	
	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin
1	27	22	3	1	11,1	4,5
2	122	60	39	5	31,9	8,3
3	107	67	23	6	21,5	8,9
4	91	50	10	4	10,9	8
5	88	45	6	2	6,4	4,4
		B. Paratyphus.				
1	32	12	13	1	40,6	8,3
2	87	43	47	1	54	2,3
3	68	31	15	Ø	22,1	0
4	75	33	16	Ø	21,3	0
5	65	27	13	2	20	7,4

Tabelle 2.

Verhältnis der aus der Untersuchung positiv befundenen Kranken zur Gesamtzahl der Kranken.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl		Positive Befunde		Prozente	
	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin
1	26	22	3	1	11,6	4,5
2	106	59	39	5	36,8	8,5
3	91	64	22	6	24,2	9,4
4	81	44	10	4	12,3	9,1
5	75	40	6	2	8	5
		B. Paratyphus.				
1	30	12	13	1	43,3	8,3
2	75	38	41	1	54,7	2,6
3	59	27	15	Ø	25,4	0
4	62	32	14	0	22,6	0
5	54	24	12	2	22,2	8,3

Tabelle 3.

Vergleiche der verschiedenen Resultate zwischen:
Schmitz Kalthoff Graetz und Jantzen

Woche	Prozente Typhus		Prozente Typhus		Prozente Typhus		Proz. Paratyphus	
	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin	Stuhl	Urin
1	23,3		21,8	16,1	11,1	4,5	40,6	8,3
2	10,7		30,1	8,9	31,9	8,3	54	2,3
3	13,2		25,8	11,1	21,5	8,9	22,1	0
4	10,57		17,4	17,1	10,9	8	21,3	0
5	2,4		16,6	13,3	6,4	4,4	20	1,4

Was die Stuhluntersuchungen anlangt, so ist die Ausbeute an positiven Ergebnissen bei uns in der ersten Woche denkbar gering. Dagegen steht die zweite Woche mit 31,9 Prozent positiver Ergebnisse der Zahl von Kalthoff ungefähr gleich und übertrifft die Befunde von K. F. Schmitz etwa um das Dreifache. Die folgenden Wochen differieren wieder zugunsten von Kalthoff, wobei die stärkste Differenz in der fünften Woche in Erscheinung tritt. Gegenüber den von K. F. Schmitz angegebenen Zahlen ergaben unsere Untersuchungen hinsichtlich der positiven Ergebnisse in der dritten Woche ein Plus von 8 Prozent und in der vierten Woche ein solches von 4 Prozent.

Auffallend gering sind auch unsere positiven Ergebnisse bei den Urinuntersuchungen, die zahlenmäßig ganz erheblich hinter den von Kalthoff gemachten Angaben zurückbleiben. Dabei sind unsere ungünstigen Ergebnisse bei der Urinkultur möglicherweise darauf zurückzuführen, daß wir im allgemeinen nur etwa 2—5 ccm des uns eingesandten Urins zur Kultur verwendeten und nur ausnahmsweise auf Zentrifugate zurückgriffen. Wir halten es für wahrscheinlich, daß wir durch die Verarbeitung größerer Mengen, bzw. durch die Verwendung von Zentrifugaten aus einer größeren Urinmenge, im allgemeinen eine größere Ausbeute hätten erzielen können, zumal bei der Verarbeitung steril gewonnenen Urins eine Gefahr für die Überwucherung durch andere Keime kaum besteht. Wir selbst verwandten für unsere Untersuchungen stets Katheterurin, und wir müssen es dahingestellt sein lassen, wie weit bei Kalthoff möglicherweise die Beschaffenheit des Materials, namentlich eine Verunreinigung durch Stuhlkeime, die Ergebnisse mit beeinflußt hat, da bei Kalthoff Angaben über die Art des Materials leider fehlen. Für die Beurteilung der Frage, wie häufig es bei Typhuskranken zu einer Bakteriurie mit Typhusbazillen kommt, sind aber unseres Erachtens nur die Untersuchungen an einwandfrei gewonnenem Material verwendbar. In der Typhusmonographie von Gaethgens sind im übrigen noch folgende, durch einfachen Oberflächenausstrich bzw. durch Verwendung von Zentrifugaten gewonnene, Ergebnisse aufgeführt: Peabody im Frühstadium 25 Prozent, Bitter in der zweiten und dritten Woche 20 bzw. 37,5 Prozent und Bongartz 14 bzw. 28,5 Prozent, also Ergebnisse, welche die in der Tabelle 3 zusammengestellten Zahlen ganz erheblich übertreffen. Auch für diese Fälle möchten wir es indessen dahingestellt sein lassen, ob die jeweils verarbeiteten Proben den strengen Anforderungen genügten, wie wir sie für eine einwandfreie Beurteilung als unerläßlich betrachten müssen.

Die Züchtung von Paratyphusbazillen aus dem Stuhl von Paratyphuskranken ergibt demgegenüber eine ganz erheblich bessere Aus-

beute, als die einschlägigen Untersuchungen von Typhusstühlen. Wir hatten in der ersten Woche fast viermal so viel positive Ergebnisse zu verzeichnen wie bei den Typhusuntersuchungen, und auch in der zweiten Woche erreichten wir fast noch die doppelte Zahl positiver Befunde wie beim echten Typhus. Erst in der dritten und vierten Woche erreicht die positive Ausbeute bei beiden Erregern zahlenmäßig ungefähr die gleiche Höhe, während in der fünften Woche wiederum eine erhebliche Differenz zugunsten des Paratyphus besteht. Diese günstigeren Ergebnisse entsprechen der allgemein bekannten Tatsache, daß Paratyphusbazillen erheblich viel widerstandsfähiger gegen äußere Einflüsse sind. Sie wachsen viel besser auf unseren gebräuchlichen Nährböden, werden nicht so leicht von anderen Bakterien überwuchert und, nach unseren einschlägigen Beobachtungen, außerdem auch noch durchweg in größerer Zahl ausgeschieden.

Wir kommen damit zu den Ergebnissen der Blutkulturen, welche in Tabelle 4 und 5, und zwar wiederum nach Typhus und Paratyphus getrennt, aufgeführt sind. Je zwei Unterabteilungen teilen die beiden Hauptrubriken, wobei in der einen Rubrik die Ergebnisse enthalten sind, wie sie durch die kulturelle Bearbeitung des Schüttelblutes erhalten wurden, während in der zweiten Unterabteilung die Ergebnisse aufgeführt sind, welche sich durch Anreicherung des vom Serum befreiten Blutkuchens (sogenannte Widalkultur) erzielen ließen. Die Ergebnisse von Schüttelblut- bzw. Widalkultur lassen sich im übrigen nur in den ersten drei Wochen mit annähernder Sicherheit vergleichen, da in den späteren Wochen Schüttelblut meist nur noch dann entnommen wurde, wenn das Fieber fortbestand oder neu auftrat, wenn es sich also um die Feststellung von Rezidiven oder sonstigen Komplikationen handelte. Die Ausführung der Widalschen Reaktion wurde dagegen von seiten der Stationen auch noch in späteren Wochen, speziell bei Rekonvaleszenten, angefordert. Auch in solchen Fällen haben wir uns aber die kulturelle Bearbeitung des Blutkuchens zum Prinzip gemacht, auch wenn die klinischen Verhältnisse des einzelnen Kranken keine unmittelbare Veranlassung dazu bieten. Wir halten es für notwendig, auf diesen Umstand besonders hinzuweisen, da sich hieraus die unverhältnismäßig hohen Differenzen erklären, wie sie zwischen Schüttelblut und Widalkultur, namentlich in der vierten und fünften Woche, bestehen. Soweit die echten Typhusfälle in Frage kommen sind die Ergebnisse, welche vermittels der beiden Methoden während der ersten Krankheitswoche gewonnen werden konnten, so gut wie gleich, während in der zweiten und dritten Woche Differenzen von etwa 10 Prozent zugunsten der Schüttelblutkulturen bestehen. Bei den Paratyphusuntersuchungen sind die Unterschiede noch etwas größer, doch ist ein absoluter Vergleich in den ersten Wochen auch hier nicht möglich, da Schüttelblut und Widalblut sehr häufig nicht der zeitlich gleichen Blutentnahme entstammten.

Immerhin war es uns möglich, aus unseren Journalen 29 Typhusfälle zu sammeln, bei denen es einwandfrei feststand, daß die Blutentnahme für beide Kulturen zu gleicher Zeit gemacht war. Es handelte sich dabei um

3 Fälle der ersten Woche,
12 Fälle der zweiten Woche,
9 Fälle der dritten Woche,
3 Fälle der vierten Woche,

welche in ihren Züchtungsergebnissen Differenzen zugunsten des Schüttelblutes erkennen ließen.

Tabelle 4.

Verzeichnis der positiven Blutzüchtungen zur Geamtzahl der Blutuntersuchungen.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl		Positive Befunde		Prozente	
	Schüttel-blut	Widal-kultur	Schüttel-blut	Widal-kultur	Schüttel-blut	Widal-kultur
1	36	32	27	24	75	75
2	105	82	65	43	61,9	52,5
3	43	37	23	15	53,5	40,6
4	22	40	9	6	40,9	15
5	20	19	6	3	30	15,8
		B Paratyphus.				
1	34	32	20	17	58,8	53,1
2	52	52	25	16	48,1	30,8
3	21	30	7	6	33,3	20
4	10	19	4	2	40	10.6
5	2	4	1	1	50	25

Die Differenzen zwischen Schüttelblut- und Widalkultur würden voraussichtlich noch größer sein, wenn nur das Ergebnis der nach 24 stündiger Anreicherung vorgenommenen Aussaat in Betracht gezogen würde. Für die Schüttelblutkulturen konnte nämlich in der Mehrzahl der Fälle das Aussaatergebnis der 24 stündigen Anreicherung als ein endgültiges angesehen werden, während andererseits für die Widalblutanreicherung gerade die wiederholte Aussaat, wie wir sie seit Ende 1915 systematisch durchführten, eine erheblich bessere Ausbeute an positiven Kulturergebnissen zeitigte. Kalthoff kommt im übrigen zu denselben Ergebnissen und konnte bei 110 Untersuchungen vermittels der 48 stündigen Bebrütung in der ersten Woche 85,7 Prozent, in der zweiten Woche 65,3 Prozent und in der dritten und vierten Woche 35,7 bzw. 33,3 Prozent positiver Ergebnisse erzielen.

Auf Grund unserer einschlägigen Erfahrungen möchten wir, neben einer 48stündigen Bebrütungsdauer bei kleineren Blutmengen, dringend die Bearbeitung größerer Mengen Schüttleblutes empfehlen. Die Vorteile, welche die Verwendung größerer Blutmengen bietet, erkennen wir, außer in der statistischen Zusammenstellung in Tabelle 4, auch an den Ergebnissen, welche wir bei einer Anzahl von Typhusfällen mit dem Gießen der Platten direkt am Krankenbett erzielt haben. Die Kolonienzahl, welche auf den, durchschnittlich mit 2—3 ccm gegossenen Platten zur Entwicklung kamen, war durchaus verschieden. Auf einzelnen der zu gleicher Zeit vom selben Patienten gegossenen Platten wuchs oftmals auch nach dreitägiger Beobachtung keine einzige Kolonie, während auf den übrigen Platten der gleichen Serie 3, 4 und mehr Kolonien zur Entwicklung kamen. Bei einer Berechnung der Keimzahl auf die ganze Blutmenge kamen wir, vorausgesetzt, daß moribunde Fälle ausgeschlossen wurden, auf eine durchschnittliche Keimzahl von 0,5—2 Keimen pro 1 ccm Blut. Es handelt sich also um ähnliche Ergebnisse, wie sie Schottmüller, der bei Verwendung von 20 ccm Blut (2--3 ccm Blut für jede Platte) und 4—5 maliger Bebrütung 6,6—7,5 Keime pro 1 ccm (bei 220 Fällen) fand, seinerzeit veröffentlicht hat. Den Angaben von Stühlern, der bei mittelschweren Typhen 5—28 Keime, bei schweren Fällen 3—30 Keime und bei sehr schweren Fällen sogar 50—100 Keime pro 1 ccm Blut gefunden haben will, können wir, angesichts unserer eigenen Feststellungen, keineswegs beipflichten. Im Gegensatz zu Stühlern hatten wir allerdings,

ebenso wie Schottmüller, dem Agar keine Galle zugesetzt. Es ist aber doch schwerlich anzunehmen, daß durch diese Maßnahme allein die Ergebnisse so erheblich beeinflußt werden sollen.

Tabelle 5.

Verhältnis der aus der Blutuntersuchung positiv befundenen Kranken zur Gesamtzahl der Kranken in den einzelnen Wochen.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl		Positive Befunde		Prozente	
	Schüttelblut	Widalkultur	Schüttelblut	Widalkultur	Schüttelblut	Widalkultur
1	34	30	26	23	76,4	76,7
2	90	78	57	43	63,3	55,1
3	42	36	23	15	54,8	41,7
4	21	40	9	6	42,8	15
5	20	19	6	3	30	15,8
		B. Paratyphus.				
1	32	32	20	17	62,5	53,1
2	50	52	25	16	50	30,8
3	20	30	7	6	35	20
4	10	19	4	2	40	10,6
5	2	4	1	1	50	25

Tabelle 6

Vergleich der Blutuntersuchungsergebnisse zwischen:

Woche	Schmitz	Kalthoff	Graetz u. Jantzen Schüttelblut Prozent		Graetz u. Jantzen Widalkultur Prozent	
	Prozent	Prozent	Typhus	Paratyphus	Typhus	Paratyphus
1	36,95	63,6	75	58,8	75	53,1
2	28,1	55,4	61,9	48,1	52,5	30,8
3	10,5	44,9	53,5	33,3	40,6	20
4	14,3	16,7	35	40	15	10,6
5	0	15,5	30	50	15,8	25

Im übrigen halten wir das Plattenverfahren für die Typhusdiagnose auch im klinischen Betriebe nur für denkbar wenig praktisch. Die Kolonien entwickeln sich meist nur sehr langsam zu makroskopisch sichtbaren Gebilden, und zudem ist das Wachstum keineswegs immer so typisch, daß daraus unmittelbar die sichere Diagnose gestellt werden könnte. Die Möglichkeit zu Verwechslungen mit Kolonien, die aus anderen Keimen hervorgegangen sind, besteht durchaus, und solche Verwechslungen werden vielfach erst bei der weiteren Verarbeitung entdeckt. Nur da, wo septische Erkrankungen differentialdiagnostisch in Frage kommen, ist das Plattenverfahren empfehlenswert, bietet aber auch in solchen Fällen nur neben der Gallenanreicherung eine ausreichende Gewähr.

Das Anreicherungsverfahren vermittls Rindergalle ergibt im übrigen auch dann durchaus befriedigende Resultate, wenn es sich gegebenenfalls um die Schnelldiagnose einer typhösen Erkrankung handelt. Schon die mikroskopische Untersuchung der Gallenanreicherung (Hängender Tropfen) ermöglicht in der Regel die Feststellung von verdächtigen Keimen ohne größere Schwierigkeit. In solchen Fällen eröffnet sich dann, unter der Voraussetzung peinlichster Sterilität

bei der Blutentnahme und bei der Anreicherung, die Möglichkeit, sofort die Differenzialdiagnose vermittelst Aussaat auf Spezialnährböden durchzuführen und dadurch einen Zeitgewinn von etwa 24 Stunden, gegenüber der Zwischenschaltung der Plattenkultur, zu erzielen. In der Regel genügt in solchen Fällen die Einsaat weniger Tropfen des angereicherten Materials in ein mit Gährungsröhrchen versehenes Traubenzuckerbouillon-Röhrchen, um Beweglichkeit und Gährungsvermögen eines verdächtigen Keimes bereits nach weiteren 24 Stunden — in manchen Fällen sogar noch wesentlich früher — einwandfrei feststellen zu können. Dieses Schnellverfahren, auf dessen praktische Bedeutung schon während des Krieges von verschiedenen Seiten hingewiesen wurde, hat uns in Fällen wo aus epidemiologischen Gründen eine Beschleunigung der Diagnose erforderlich schien, durchweg recht gute Dienste geleistet und wir pflegen es heute ziemlich allgemein in den Untersuchungsgang miteinzuschalten, wenn uns das zur Bearbeitung übersandte Material die Gewähr für einwandfreie Ergebnisse zu bieten scheint.

Was die Untersuchung vom geronnenen Blut anlangt, so halten wir es für durchaus möglich, daß durch die Zerkleinerung des Blutkuchens, wie sie K. F. Schmitz fordert und wie wir sie selbst in zahlreichen Fällen zur Anwendung gebracht haben, manchmal bessere Resultate erzielt werden könnten. Wir glaubei aber doch den Einfluß dieser Manipulation auch nicht überschätzen zu dürfen, da wir uns bei unseren Studien davon überzeugen konnten, daß der Blutkuchen nach 48 stündiger Bebrütung durchweg sehr klein geworden und völlig von Galle durchdrungen war. Wir glauben die Wirkung des Blutkuchens als mechanisches Hindernis für die Ausbreitung und Entwicklung der in ihm eingeschlossenen Typhusbazillen nur sehr gering anschlagen zu dürfen, möchten aber wohl annehmen, daß der Blutkuchen einer Vernichtung der bakteriziden Kräfte durch die Galle hindernd im Wege stehen und durch diese Verzögerung möglicherweise eine Schädigung der in ihm enthaltenen Typhusbazillen fördern kann. In der Tatsache, daß es beim gut geschüttelten Blut nicht zur Entwicklung größerer Koagula kommen kann, daß die fein verteilten Fibrinflocken und Blutkörperchenklumpen vielmehr leicht von der Galle durchdrungen werden können, liegt möglicherweise, ganz abgesehen von der jeweils verwendeten größeren Blutmenge, auch der Grund für die wesentlich besseren Ergebnisse der Schüttelblutkultur.

Welchen entscheidenden Einfluß im übrigen die Verarbeitung einer größeren Blutmenge auf die Kulturergebnisse auszuüben vermag, erkennen wir auch an den Ergebnissen der kulturellen Blutuntersuchung solcher Institute, die sich mit so geringen Blutmengen begnügen mußten, wie sie die bereits oben erwähnte Kapillarmethode zu liefern vermochte. Es genügt in diesem Zusammenhange vielleicht, nochmals darauf hinzuweisen, daß Händel in der oben erwähnten Arbeit, auf Grund der sogenannten Kapillarmethode, für die erste Woche eine positive Ausbeute von nur 9,8 Prozent angibt.

Was nun die wesentlich ungünstigeren Kulturergebnisse bei Paratyphuserkrankung im Verhältnis zu der Zahl der positiven Ergebnisse bei Typhuskranken (vgl. Tabelle 5) anlangt, so lassen diese bei durchaus gleichen Kulturmethoden und angesichts der notorischen Anspruchslosigkeit und größeren Widerstandsfähigkeit der Paratyphusbazillen gegenüber äußeren Einflüssen nur den Schluß zu, daß bei den unter dem klinischen Bilde des Typhus verlaufenden Paratyphusfällen durchschnittlich weniger Erreger im Blute kreisen müssen, als bei den echten Typhusfällen. Auch die größeren Differenzen, wie sie beim Paratyphus zwischen Schüttelblutkultur und Widalkultur bestehen, lassen vermutlich eine gleiche Deutung zu. Auch klinisch verlaufen die typhusähnlichen Paratyphusfälle erfahrungsgemäß ja wesentlich leichter als die durch den Typhusbazillus bedingten Krankheitsfälle, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß die wesentlich geringere Einschwemmung von Keimen in die Blutbahn, wenigstens teilweise, als Grund für den allgemein leichteren klinischen Verlauf der Paratyphusfälle angesprochen werden muß.

Auch andere Autoren kommen im übrigen zu gleichen Ergebnissen. Wenigstens gibt Schottmüller in einer kleinen Zusammenstellung für den Paratyphus eine durchschnittlich wesentlich geringere Keimzahl (1,5 Kolonien auf 1 ccm) im Blute der Erkrankten an. Hervorgehoben sei dann noch, daß z. B. Rimpau, der ebenfalls nur mit geringen Blutmengen (Kapillarmethode) arbeitete, durchschnittlich nur 4,8 Prozent positiver Ergebnisse erzielte.

Im übrigen bietet die Tabelle 6 eine Übersicht über die von K. F. Schmitz und Kalthoff gewonnenen Werte und läßt gleichzeitig einen Vergleich mit unseren eigenen Ergebnissen zu. In allen Krankheitswochen besteht demnach eine deutliche Überlegenheit der Schüttelblutkulturen. Die Ergebnisse der Widalkulturen unterscheiden sich zahlenmäßig dagegen kaum von denen Kalthoffs, übertreffen aber auch hier wieder die von K. F. Schmitz angegebenen Zahlen ganz beträchtlich.

Wir kommen damit zu den Ergebnissen der Gruber-Widalschen Reaktion, welche in den nächsten beiden Tabellen (7 u. 8) statistisch zur Darstellung gebracht sind.

Tabelle 7.

Verhältnis der positiven Untersuchungen zur Gesamtzahl der gemachten Widalreaktionen.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl	Positive Ergebnisse	Prozente
1	35	17	48,5
2	100	56	56
3	54	36	66,7
4	49	33	63,7
5	27	17	62,9
	B. Paratyphus.		
1	33	10	30,3
2	66	31	46,9
3	37	18	48,7
4	31	12	57,1
5	5	2	40

Tabelle 8.

Verhältnis der aus der Widaluntersuchung positiv befundenen Kranken im Verhältnis zur Gesamtzahl der Kranken.

A. Typhus.

Woche	Gesamtzahl	Positive Ergebnisse	Prozente
1	33	17	51,5
2	92	51	55,4
3	53	36	67,8
4	49	33	63,7
5	27	17	62,9
	B. Paratyphus.		
1	33	10	30,3
2	65	31	47,7
3	36	17	47,3
4	21	12	57,1
5	5	2	40

Tabelle 9.

Vergleiche mit den Ergebnissen mit Kalthoff und Schmitz

Woche	Schmitz Prozent	Kalthoff Prozent	Graetz u. Jantzen Typhus Prozent	Graetz u. Jantzen Paratyphus Proz.
1	66,1	41,5	51,5	30,3
2	75,3	51,4	55,4	47,7
3	86,9	59,3	67,8	47,3
4	84,6	57,9	63,7	57,1
5	66,7	73,3	62,9	40

Aus den tabellarischen Zusammenstellungen ergibt sich zunächst die Tatsache, daß der Nachweis von Agglutininen beim Typhus immerhin in einem recht beträchtlichen Prozentsatz der Krankheitsfälle gelingt und daß selbst im Laufe der ersten Woche, nach unseren eigenen Erfahrungen meist gegen Ende der ersten Woche, ein diagnostisch verwertbarer Agglutiningehalt des Patientenserums besteht. Mit zunehmender Krankheitsdauer erfolgt dann in der Regel eine erhebliche Steigerung der Agglutininwerte bis etwa zur fünften Woche, worauf dann meistens, wenigstens bei normal verlaufender Rekonvaleszens ein allmähliches Abklingen der Agglutininkurve festgestellt werden kann.

Bezüglich des Verlaufes der Agglutininkurve scheinen bei den einzelnen Untersuchern keine wesentlichen prinzipiellen Differenzen zu bestehen, da sich sowohl bei K. F. Schmitz wie bei Kalthoff ein mit unseren Beobachtungen durchaus übereinstimmender Anstieg der Agglutininkurve bis zur fünften Woche erkennen läßt. Um so größere Differenzen bestehen aber bei den verschiedenen Untersuchern hinsichtlich der Zahl der als, positiv angegeben, Widalreaktionen. Die von Kalthoff angegebenen Zahlen sind durchweg etwas niedriger als unsere eigenen, während die Ergebnisse von K. F. Schmitz unsere eigenen Beobachtungen zahlenmäßig um nahezu 20 Prozent übersteigen. Wir haben ja weiter oben schon auf diese Tatsache hingewiesen und die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß diese hohen Agglutininwerte vielleicht als die Ursache für die unzulänglichen kulturellen Ergebnisse bei der Jenaer Epidemie angesprochen werden müssen.

Diese großen Unterschiede zwischen den Zahlen von K. F. Schmitz einerseits und denen von Kalthoff und uns andererseits sind um so bemerkenswerter, als Schmitz für die Anstellung Gruber-Widalschen Reaktionen nur einen einzigen und noch dazu schwer agglutinierbaren Typhusstamm verwendete, während Kalthoff 2 Typhusstämme und einen Paratyphusstamm und wir selbst neben einem gut agglutinierbaren Typhusstamm noch je einen Paratyphus A-, B- und Gärtnerstamm für die Agglutinationsprüfung herangezogen. Bei dem bekannten unterschiedlichen Verhalten der verschiedenen Stämme der Typhus-Enteritisgruppe gegenüber dem agglutinierenden Serum, wie wir es in Übereinstimmung mit Sobernheim und Seligmann in zahlreichen klinischen und experimentellen Beobachtungen feststellen konnten, konnte eigentlich erwartet werden, daß die Verwendung mehrerer Antigene auch die Wahrscheinlichkeit einer größeren Anzahl positiver Ergebnisse in sich schlösse. Trotzdem hat die Verwendung mehrerer Stämme (Kalthoff, Graetz und Jantzen) praktisch niedrigere Agglutinationsziffern ergeben, als die Verwendung des einen Stammes durch K. F. Schmitz. Wir sind nicht in der Lage, eine befriedigende Erklärung für diese eigenartige Erscheinung zu geben.

Im allgemeinen machten wir allerdings die Erfahrung, daß die Gegenwart von Erregern im Blute das Auftreten hoher Agglutinationswerte bis zu einem gewissen Grade überhaupt ausschließt. Wir beobachteten unter solchen Verhältnissen sehr häufig nur ganz niedrige Agglutinationswerte gegenüber dem homologen Erreger, wobei häufig Nebenagglutinine, vor allem die Agglutinine gegen den Baz. enter.

G ä r t n e r, erheblich überwogen, während die Hauptagglutinine erst mit einem Sinken der Erregerzahlen im Blute in Erscheinung traten. Allerdings handelte es sich hierbei nicht um eine Erscheinung von solcher Regelmäßigkeit, daß daraus auf die Art der Erkrankung, d. h. auf das Vorliegen einer Typhus- bzw. einer Paratyphusinfektion, mit Sicherheit geschlossen werden konnte. In späteren Wochen, wenn die Erreger nicht mehr im Blute kreisten, überwogen meist die zum Erreger gehörigen Agglutinine; doch bestanden auch hier wieder so viele Ausnahmen, daß wir der Ansicht von S c h u l t z u. a., wonach eine Widalreaktion eindeutig für Typhus spräche, falls nur eine ganz geringe oder aber gar keine Mitagglutination für Paratyphus nachgewiesen werden könnte, nicht unbedingt beipflichten können.

Die diagnostische Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion ist ja zweifellos auch heute noch vielfach umstritten, wenn auch vielleicht die überwiegende Mehrzahl der Forscher sich für deren Verwertbarkeit ausgesprochen hat. Angesichts unserer eigenen Erfahrungen halten wir eine diagnostische Verwertung der Gruber-Widalschen Reaktion für durchaus wünschenswert und vielfach sogar für dringend erforderlich, möchten aber es doch nicht unterlassen, mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß es sich bei dem Agglutinationsphänomen lediglich um einen Symptom der typhösen Erkrankung handelt, dessen Bewertung nur von Seiten des Klinikers und wahrscheinlich nur im Rahmen der übrigen Symptome erfolgen darf.

Die Frage der diagnostischen Bewertung der Gruber-Widalschen Reaktion ist namentlich während des Krieges von zahlreichen Untersuchern wieder aufgeworfen worden, als die umfangreichen Typhusschutzimpfungen innerhalb der Armee die Gefahren diagnostischer Irrtümer vermittels der Agglutininreaktion in sich schlossen. Es ist dabei in einer umfangreichen Literatur viel über den Wert und Unwert der Widalschen Reaktion bei Schutzgeimpften gestritten worden und man hat es versucht, Mittel und Wege zu finden, um der an sich beliebten diagnostischen Methode ihre praktische Bedeutung zu erhalten. So hat man sich bestrebt, bei den Schutzgeimpften einen Schwellenwert festzulegen, über den hinaus die Agglutination für eine Typhuserkrankung beweisend sein sollte. Auch hat man sich bemüht, das stete Ansteigen des Widal-Titers bei fieberhaften Erkrankungen im Sinne einer für typhöse Erkrankungen spezifischen Erscheinung zu deuten, sofern der Anstieg der Agglutininkurve bei wiederholten Blutentnahmen eindeutig festgestellt werden konnte.

Wir selbst haben in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren aus unserem, allerdings nicht übermäßig großen, Material solche Regeln nicht abzuleiten vermocht, zumal uns die Einführung eines für alle schutzgeimpften Individuen gültigen Schwellenwertes ebensowenig möglich erschien wie der Versuch, aus einer mehr und mehr ansteigenden Agglutininkurve ohne weiteres den typhösen Charakter einer fieberhaften Erkrankung feststellen zu wollen. Gerade in den letzteren Fällen ist die Möglichkeit einer Steigerung des Agglutininwertes durch unspezifische Reize nicht von der Hand zu weisen und gerade in den Arbeiten, die sich mit einer Steigerung der Agglutinine durch unspezifische Reizmittel, wie Kollargol, Methylenblau, artfremde Eiweißkörper (Choleraimpfstoff: L o e w y) usw. befassen, sehen wir eine gewisse Stütze für unseren ablehnenden Standpunkt. Wir glaubten, an der Hand unserer einschlägigen Erfahrungen, das Ansteigen des Agglutinintiters im Serum von Schutzgeimpften im Verlaufe fieberhafter Erkrankungen ebensowenig als Beweis dafür ansprechen zu dürfen, daß es sich um ein durch Typhus- oder Paratyphusbazillen hervorgerufenes Krankheitsbild handelt, wie wir auch das Verbleiben des Agglutininspiegels auf niederen Werten nicht als zwingenden Grund ansprechen zu können glaubten, um bei den Schutzgeimpften auf die Typhusdiagnose verzichten zu können. Erfahrungs-

gemäß gibt es ja Typhusfälle, die zu allen Zeiten ein niedriges Agglutinationsvermögen im Serum behalten, wie es Schutzgeimpfte gibt, deren Agglutinationstiter weder durch spezifische noch durch unspezifische sogenannte „leistungssteigernde“ Mittel hochzutreiben ist. Wir haben hier also durchaus ähnliche Verhältnisse, wie sie uns die künstliche Immunisierung von Kaninchen mit Typhusvakzinen bietet. Auch bei den Versuchstieren lassen sich ja keineswegs immer hochwertige Sera erzielen, und die individuelle Reaktivität des tierischen Organismus läßt sich weder durch mehr oder weniger massive Dosen von spezifischem Eiweiß, noch auch, soweit wenigstens die bisher von uns angestellten Experimente gezeigt haben, durch unspezifische Reize in der gewünschten Weise beeinflussen.

Es ist dann weiter empfohlen worden, die Nebenagglutinine gegen Paratyphus A- und namentlich gegen Gärtnerbazillen für eine serologische Abgrenzung typhöser Erkrankungen gegenüber dem Schutzimpfungseffekt heranzuziehen, wobei namentlich die Steigerung der gegen Gärtnerbazillen gerichteten Agglutinine nur für Typhuserkrankungen als typisch gelten soll. (Seifert.)

Auch nach unseren Beobachtungen unterliegt es keinem Zweifel, daß gerade beim Typhus sehr häufig eine Steigerung der gegen Gärtner gerichteten Nebenagglutinine beobachtet werden kann und daß diese Nebenagglutinine in manchen Krankheitsstadien tatsächlich oft den einzigen Anhaltspunkt für eine serologische Umstimmung des typhusinfizierten Organismus bieten, während die gegen den homologen Erreger gerichteten Agglutinine, aus den oben bereits erwähnten Gründen, meist erheblich viel später in Erscheinung treten. Eine solche Steigerung der Nebenagglutinine kann also immerhin den Verdacht auf eine typhöse Infektion erheblich stützen, wenn auch die großen Schwankungen in den Agglutininwerten, wie sie oftmals schon durch die Verwendung verschiedener Gärtnerstämme bedingt sein können, den Wert dieses Phänomens ganz bedeutend beeinträchtigen. Es erscheint uns demnach unmöglich, aus der Kurve der Nebenagglutinine bindende Schlüsse auf das Vorhandensein einer typhösen Infektion ziehen zu wollen. Was dann gar den Versuch anlangt, mit Hilfe der Nebenagglutinine eine Abgrenzung zwischen typhöser Infektion und Schutzimpfung zu bewerkstelligen, so läßt es sich zweifellos nicht in Abrede stellen, daß die Typhusschutzimpfung nach unseren Erfahrungen im allgemeinen eine wesentliche Steigerung der gegen Gärtner gerichteten Nebenagglutinine zwar nicht bedingt, daß aber auch hier so erhebliche individuelle Schwankungen vorkommen können, daß eine differentialdiagnostische Verwertung des Phänomens füglich nicht möglich erscheint.

Ähnlich liegen die Verhältnisse für die Versuche, mit Hilfe des Komplementbindungsverfahrens eine Abgrenzung von Schutzimpfungseffekt und typhöser Erkrankung im Sinne von Felke zu bewerkstelligen. Es ist bekannt, daß es bei der menschlichen Typhusinfektion, neben den spezifischen Agglutininen, auch zur Entwickelung von spezifisch eingestellten komplementbindenden Stoffen kommen kann. Es ist aber auch des weiteren durch experimentelle Studien am Tier zur Genüge erhärtet, daß auch im Anschluß an künstliche Immunisierungen mit Typhusbazillen Agglutinine und komplementbindende Antikörper nebeneinander auftreten können, wenn sie auch keineswegs notwendigerweise nebeneinander auftreten müssen. Die einschlägigen Studien an Typhuskranken und an Schutzgeimpften haben nun aber zu der an sich zu erwartenden Feststellung geführt, daß die am Tier erhobenen Beobachtungen mutatis mutandis auch für den Menschen Geltung haben, daß es also auch beim schutzgeimpften Menschen zur Entwickelung der genannten beiden Arten von Immunkörpern kommen kann, wenn es auch nicht notwendigerweise in allen Fällen dazu kommen muß.

Was die praktischen Ergebnisse dieser Studien anlangt, so haben wir, entsprechend dem Vorschlag von Felke, an etwa 200 Typhuskranken bzw. schutzgeimpften Insassen unseres Krankenhauses vergleichende Untersuchungen über das Auftreten von Agglutininen bzw. von komplementbindenden Antikörpern angestellt und sind dabei zu dem Ergebnis gekommen, daß auch vermittels der Komplementbindungsmethode eine Abgrenzung zwischen typhöser Infektion und Schutzimpfungseffekt nicht möglich erscheint, da eine Gesetzmäßigkeit im Sinne von Felke, wonach lediglich Typhuskranke bzw. Typhusrekonvaleszenten das Komplementbindungsphänomen aufweisen sollen, in keiner Weise besteht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß sich das Phänomen der Komplementbindung gerade im Serum von Typhuskranken und Typhusrekonvaleszenten mit ziemlicher Regelmäßigkeit und vielfach auch in besonderer Stärke nachweisen läßt, daß aber ebenso bei einer beträchtlichen Anzahl von Schutzgeimpften das gleiche Phänomen in gleicher Stärke beobachtet werden kann, obgleich irgendwelche klinische Anhaltspunkte für eine typhöse Erkrankung vollkommen fehlen, und obgleich nur niedrige Agglutininwerte an die vorangegangene Schutzimpfung gemahnen. Wir halten uns infolgedessen berechtigt, auch die Komplementbindung, soweit sie als Unterscheidungsmerkmal für Typhuserkrankung und Typhusschutzimpfung in Frage kommen soll, als unsicher abzulehnen.

Was dann die Ergebnisse der Gruber-Widalschen Reaktion beim Paratyphus anlangt, so stehen diese mit durchschnittlich 20 Prozent positiver Ergebnisse (vgl. Tabelle) weit hinter den Ergebnissen beim Typhus zurück. Es besteht hier ein unverkennbarer Parallelismus zwischen Kulturergebnissen und serologischen Befunden, der nicht so ohne weiteres erklärt werden kann. Es wäre aber denkbar, daß hier eine gewisse natürliche Immunität des menschlichen Körpers gegenüber den Paratyphusbazillen eine bedeutsame Rolle zu spielen berufen wäre, und daß hier ähnliche Verhältnisse interferrieren, wie sie bei der Immunität mancher Tiere, wie Kaninchen, Ratten usw., gegenüber der Typhusinfektion in Erscheinung treten. Die durch den Intestinaltraktus aufgenommenen Paratyphusbazillen würden dann von der Darmwand infolge ihrer natürlichen Schutzwirkung zurückgehalten und verhindert, in den allgemeinen Kreislauf einzudringen. Nur in einem geringen Prozentsatz gelingt die Durchwanderung einzelner Keime und führt zur Entstehung einer Allgemeininfektion, die aber bei der natürlichen Immunität des menschlichen Organismus durch zelluläre Abwehrkräfte hintangehalten wird. Dadurch kommt es dann nicht zu einer so erheblichen Überschwemmung des Organismus mit Keimen wie beim echten Typhus und die Widalsche Reaktion, als der sichtbarste Ausdruck der erworbenen Immunität, tritt nicht in dem gleichen Maße in Erscheinung.

Zu ähnlichen unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Widalschen Reaktion kommt im übrigen die Paratyphusarbeit von Rimpau, in der für die erste Krankheitswoche über 51 Prozent positiver Ergebnisse berichtet wird, während Händel, dessen Angaben sich auf das Typhusmaterial der gleichen Anstalten stützen, für den Typhus innerhalb der ersten Krankheitswoche eine positive Ausbeute von 86 Prozent angibt.

Was die technische Ausführung der Widalschen Reaktion anlangt, so sei hier noch ergänzend beigefügt, daß wir gelegentlich neben der frischen Kultur auch das Fickersche Reangens mitherangezogen, ohne jedoch besondere diagnostische Vorteile beobachten zu können.

Nachdem wir nun die Leistungsfähigkeit jeder einzelnen Methode getrennt kennen gelernt haben, erscheint es noch wünschenswert, einen Überblick darüber

zu gewinnen, welche Höchstleistung möglicherweise durch eine Kombination der verschiedenen Methoden erzielt werden könnte und welches Untersuchungsmaterial im einzelnen Fall zuerst die Sicherung der Diagnose ermöglichte. Für die tabellarische Zusammenstellung möchten wir dabei bemerken, daß unter der Rubrik Blutkultur nur die Ergebnisse der Schüttelblutkulturen berücksichtigt sind, sofern Blutkultur und Widalkultur zu gleicher Zeit angesetzt wurden.

Was die Ergebnisse im einzelnen anlangt, so stehen an weitaus erster Stelle diejenigen, welche zuerst durch die Blutkultur diagnostiziert werden konnten. Sehr gering ist dabei die Zahl der negativen Untersuchungen, die bis zum ersten positiven Ergebnis angeführt werden mußten. Es sind unter 51 Fällen nur drei negative Blutkulturen. An zweiter Stelle stehen die durch Blutkultur und Agglutination zusammen identifizierten Fälle; es war dabei bemerkenswerterweise nur eine einzige Fehluntersuchung gemacht worden. An dritter Stelle folgen dann die Ergebnisse der Agglutination. Hier sind die Fehluntersuchungen, welche vor der endgültigen Sicherung der Diagnose gemacht wurden, allerdings erheblich viel größer. In weiterem Abstande folgen dann die Ergebnisse der Stuhl- und Urinuntersuchungen und endlich die Fälle, bei denen die Diagnose durch alle Verfahren zugleich festgestellt werden konnte bzw. festgestellt werden mußte (vgl. Tabelle 10).

Für den Paratyphus liegen die Verhältnisse etwas anders. Hier halten sich Stuhluntersuchungen und Blutkultur mit 22 Prozent positiver Ergebnisse durchaus das Gleichgewicht. In weiterem Abstande folgen dann die Ergebnisse der Agglutination sowie die aus allen Untersuchungsmethoden zusammen gewonnenen Resultate. Denkbar gering sind auch beim Paratyphus die vergeblichen Untersuchungen, welche bis zur Klärung der Diagnose angestellt werden mußten.

Was das Gesamtergebnis anlangt, so gelang unter den auf unserer Abteilung untersuchten Typhusfällen innerhalb der ersten fünf Krankheitswochen nur in 6,5 Prozent aller Fälle eine bakteriologisch-serologische Klärung nicht. Dabei ist zu bemerken, daß von zwei Fällen das Material nur in der vierten und fünften Woche zur Untersuchung gekommen war, und daß einmal nur eine zu geringe, durch Skarifikation bei einem Kinde gewonnene, Blutmenge untersucht werden konnte. Im übrigen konnten diese drei Fälle bei späteren Rezidiven durch einwandfreie positive Ergebnisse geklärt werden. Bei drei weiteren Fällen handelte es sich um schutzgeimpfte Soldaten, bei denen nur die Widalsche Reaktion ein positives Ergebnis lieferte. Dabei ist zu bemerken, daß einer dieser drei Fälle aus äußeren Gründen nur in der fünften Woche untersucht werden konnte.

Soweit Paratyphuserkrankungen in Frage kamen, müssen die Ergebnisse als noch besser bezeichnet werden, da hier eine bakteriologisch-serologische Klärung nur bei 3,2 Prozent aller von uns untersuchten Fälle nicht geglückt war.

Durch unsere bakteriologisch-serologischen Untersuchungen konnte also die Typhusdiagnose in 93,5 Prozent der Fälle, die Paratyphusdiagnose sogar bei 96,8 Prozent der Kranken einwandfrei gestellt werden. Das Gesamtergebnis von K. F. Schmitz betrug dagegen nur 61,5 Prozent, während die Ergebnisse von Kalthoff mit 95,5 Prozent eine nahezu vollkommene Übereinstimmung mit unseren eigenen Beobachtungen erkennen lassen.

Ein Vergleich dieser verschiedenen Untersuchungsergebnisse drängt nahezu zwangsläufig zu der Frage, wie diese großen Differenzen

Tabelle 10

Bakt.-ser. Diagnose wurde gestellt durch		Zahl der pos. Fälle	Proz.	1. Woche				2. Woche				3. Woche				4. Woche				5 Woche				Bis zum ersten pos Befund wurden neg. Untersuch. gemacht			
				a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
Blutzucht allein	I	51	27,2	16				26				8								1				3	3	2	2
	II	26	22	12				11				3															
Agglutination allein	I	36	19,2		2				15				13				3				3			12	7	4	4
	II	19	16,1		3				7				7				2							1	1	1	
Stuhluntersuchung allein	I	11	5,9							8				1				1				1		3	1	3	1
	II	26	22			5				13				2				3				3		7	7	6	3
Urinuntersuchung allein	I	1	0,5								1													2	2	1	1
	II	1	0,9				1																				
Blutzucht u. Agglutination	I	38	20,3	10				19				7				2								1			
	II	15	12,7	4				9				2															
Blutzucht u. Stuhl	I	10	5,4		2				6				2														
	II	12	10,2		3				8								1							2	2	5	
Blutzucht und Urin	I	3	1,6			1				1				1										1	1	2	2
	II	1	0,9			1																					
Agglutination und Stuhl	I	8	4,3							3				3				1				1					
	II	8	6,8			2				6																	
Agglutination und Urin	I	0	0																								
	II	1	0,8							1																	
Stuhl und Urin	I	2	1,1								2																
	II	0	0																								
Blutzucht, Agglutinat. und Stuhl	I	12	6,4		10				1					1													
	II	5	4,2		2				3																		
Blutzucht, Agglutination u. Urin	I	0	0																								
	II	0	0																								
Blutzucht, Stuhl und Urin	I	0	0																								
	II	0	0																								
Agglutination, Stuhl und Urin	I	2	1,1							1				1													
	II	0	0																								
Blutzucht, Agglutinat., Stuhl u. Urin	I	1	0,5							1																	
	II	0	0																								
Bakt.-ser. nicht geklärt	I	12	6,5																								
	II	4	3,4																								

I = Typhus, II = Paratyphus, a = Blut, b = Agglutination c = Stuhl, d = Urin.

zwischen den Ergebnissen von K. F. Schmitz einerseits und denen von uns, bzw. von Kalthoff, zustande kommen können. An sich berichtet ja Schmitz über besonders ungünstige Ergebnisse seiner Blutkulturen. Doch kann hierin nicht die eigentliche Ursache liegen, da die ungünstigen Züchtungsergebnisse allein durch die hohen Widal-Ziffern im wesentlichen ausgeglichen werden könnten. Die Hauptgründe sind wohl darin zu suchen, daß Schmitz nicht das für die Diagnosenstellung unbedingt nötige Untersuchungsmaterial zur Verfügung hatte. Ziehen wir z. B. nur die ersten fünf Krankheitswochen in Betracht, so konnte Schmitz ein verhältnismäßig nur außerordentlich geringes Untersuchungsmaterial verarbeiten. Rechnerisch kommen auf jeden Krankheitsfall bei K. F. Schmitz nur 1,87 Untersuchungen, während bei Kalthoff 8,43 und bei uns 6,25 bzw. 6,48 Untersuchungen auf den Einzelfall entfallen. Auch bei einer Aufteilung nach den einzelnen Untersuchungsmaterialien kommen wir bei K. F. Schmitz zu außerordentlich niedrigen Einsendungsziffern. Auf jeden vierten Typhusfall kommt überhaupt nur eine Blutkultur, auf jeden 33. Fall nur eine Urinuntersuchung, und selbst das Stuhlmaterial lief offenbar nur so spärlich ein, daß durchschnittlich in jedem Falle nur ungefähr einmal eine Stuhluntersuchung vorgenommen werden konnte. Dabei wurden 50 Prozent aller Typhusuntersuchungen erst in der vierten und fünften Woche durchgeführt. Serologische Untersuchungen (Widalsche Reaktion) entfielen durchschnittlich sogar nur 0,64 auf jeden Kranken. Demgegenüber konnte Kalthoff 1,72 Blutuntersuchungen und wir selbst 1,1—1,33 Blutkulturen bei jedem Einzelfall ausführen und ungefähr die gleichen Zahlen gelten für die Anstellung der Widalschen Reaktion. Stuhl- und Urinuntersuchungen entfielen bei Kalthoff auf jeden Fall 2,44 bzw. 2,55, und bei uns wurden 2,27 (beim Paratyphus 2,77) bzw. 1,33 (beim Paratyphus 1,2) Einzeluntersuchungen ausgeführt.

Die hier aufgeführten Zahlen zeigen also deutlich, daß die bakteriologisch-serologischen Hilfsmittel von den behandelnden Ärzten bei der Jenaer Epidemie in keiner Weise ausgenutzt wurden, eine Erfahrung, die für den mit dem Betriebe der Untersuchungsämter Vertrauten keine besondere Überraschung bietet. Bei genügender Einsendung geeigneten Untersuchungsmaterials hätten auch bei der Jenaer Epidemie, selbst bei Berücksichtigung der oben geschilderten, eventuell bedeutsamen bakteriologisch-serologischen Eigenarten des Erregers, die bakteriologisch-serologische Diagnose erheblich häufiger gestellt werden müssen. Wir können uns, angesichts der in Jena geübten Einsendungsart, des Eindruckes nicht erwehren, daß bei der Jenaer Epidemie die Einsendung des Materials von seiten der behandelnden Ärzte nicht so sehr zu diagnostischen Zwecken als vielmehr zur Feststellung von Keimträgern und Dauerausscheidern gehandhabt wurde. Wir halten uns also, angesichts der Besonderheiten, welche das Material von K. F. Schmitz aufweist, durchaus zu dem Schlusse berechtigt, daß die Angaben von K. F. Schmitz bezüglich der Leistungsfähigkeit der bakteriologisch-serologischen Typhusdiagnose einen Anspruch auf Allgemeingültigkeit keineswegs erheben können.

Zusammenfassend kommen wir also zu folgenden Ergebnissen:

1. Für die Typhusuntersuchung gibt die Blutuntersuchung (Kultur und Widal) weitaus die günstigsten Ergebnisse. Stuhl und Urinuntersuchungen treten demgegenüber ganz erheblich zurück.

Für den Nachweis einer durch Paratyphusbazillen bedingten typhösen Erkrankung ergibt dagegen die Blutkultur und die Untersuchung des Stuhles auf pathogene Keime bei weitem die beste Aussicht auf positive Ergebnisse.

2. Besteht demnach ein dringender klinischer Verdacht auf eine dieser beiden Erkrankungen, so wird es sich stets empfehlen, Blut und Stuhl möglchst gleichzeitig und, wenn angängig, auch zu wiederholten Malen als Untersuchungsmaterial einzusenden. Die Einsendung von Urinmaterial für diagnostische Zwecke bietet wenig Aussicht auf Erfolg. Die Einsendung eines nicht völlig steril gewonnenen Urins muß dabei sogar als zwecklos gelten. Handelt es sich dagegen um die Feststellung von Dauerausscheidern, so muß auch der Urinuntersuchung zuweilen eine epidemiologische Bedeutung zuerkannt werden, wenn auch die Bedeutung des Urins gegenüber dem Stuhl erheblich in den Hintergrund tritt.

3. Für die Blutkultur empfiehlt es sich, eine möglichst große Blutmenge einzusenden. Am besten eignet sich nach unseren Erfahrungen Schüttelblut. Stößt dies auf Schwierigkeiten, so erscheinen auch mehrere Portionen des in Galle angereicherten Blutes und selbst der Blutkuchen des für serologische Zwecke bestimmten Blutes ausreichend zu sein. Es wird dann auf diese Weise in der Regel möglich sein, in über 90 Prozent aller Typhus- und Paratyphusfälle eine bakteriologisch-serologische Diagnose zu sichern und dadurch auch der Forderung Schottmüllers nach einer ätiologischen Diagnose der typhösen Erkrankungen gerecht zu werden.

Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Haut.

Von **Dr. L. Bogendörfer,** Assistent der Klinik.
(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Morawitz.)

Von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, erscheint die Frage, ob die Haut Antikörper enthält, der näheren Betrachtung wert. Vom klinischen Standpunkt aus gesehen, gewinnt die Haut in letzter Zeit stets an Interesse als Organ, das in mannigfachen Wechselwirkungen zu Konstitution und Krankheiten steht. Für die letzteren Beziehungen soll nur darauf hingewiesen werden, daß Infektionskrankheiten, die mit besonders starken Erscheinungen von seiten der Haut einhergehen, die akuten Exantheme, eine fast sichere, lebenslängliche Immunität hinterlassen, während Infektionskrankheiten, die an der Haut keine besonderen Erscheinungen hervorrufen, meist nur zeitliche Immunität zur Folge haben.

Ebenfalls merkwürdige Beziehungen zur Haut zeigt der Vergleich von Wirkungen intrakutaner und andersartiger Injektionen. Intrakutane Injektionen bewirken oft ganz andere, nachhaltigere Reaktionen am Gesamtorganismus und auch an einzelnen Organen, wie subkutane Injektionen, bei denen eine intensivere Berührung des injizierten Stoffes mit der Haut nicht stattfindet.

E. F. Müller konnte den Nachweis liefern, daß durch die Injektion von unspezifischen Stoffen in die Haut selbst Erscheinungen ausgelöst werden, die bei andersartiger, z. B. subkutaner oder intravenöser Ein-

verleibung, nur durch die 50—100 fache Menge des gleichen Injektionsstoffes erzielt werden können. Deshalb glaubt er sich auch berechtigt, diese Beobachtungen als Beziehungen zwischen den Lebensvorgängen in der Haut und dem Gesamtorganismus anzusprechen und die Haut als immunisierendes Organ zu bezeichnen.

Als ein Punkt, bei dem ebenfalls Beziehungen zwischen Haut und Immunität vermutet werden können, sollen die diagnostischen Untersuchungsmethoden, die an der Haut angestellt werden, z. B. Tuberkulin-Hautreaktionen und die intrakutane Diphtherietoxinreaktion Erwähnung finden. Im gleichen Zusammenhange soll auch darauf hingewiesen werden, daß in den letzten Jahren eine Reihe therapeutischer Maßnahmen Anwendung findet, bei denen eine Applikation von Impfstoffen in die Haut selbst angestrebt wird, wodurch mitunter ein besserer Erfolg erzielt werden soll, als bei Darreichung auf anderem Wege.

Diese verschiedenen Beobachtungen weisen auf eine besondere Rolle hin, die die Haut zu spielen vermag; eine Erklärung hierfür wäre, zum Teile wenigstens, gegeben durch den Nachweis von Antikörpern in ihr.

Nach bisher sichergestellten Ergebnissen der Immunitätsforschung erscheint die Anwesenheit von Schutzstoffen in der Haut durchaus nicht unwahrscheinlich. Über die Frage nach dem Ort der Antikörperbildung und dem Gehalt der verschiedenen Körperbestandteile an diesen, liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Es war schon lange gelungen, in einzelnen Organen Antikörper nachzuweisen. Während man früher mit Wassermann annahm, daß sich die Immunitätsreaktion hauptsächlich im Knochenmark oder höchstens noch in anderen blutbildenden Organen abspiele, konnte Heim zeigen, daß die Gewebe von gegen Pneumonie immunisierten Tieren reich an Schutzstoffen sind und daß diese außer in den Organen auch in der Muskulatur enthalten sind. Römer konnte nachweisen, daß in Schleimhäuten, speziell in den Konjunktiven, eine starke Produktion von Antikörpern stattfindet. Auf die Haut wurde meines Wissens die Suche nach Antikörpern noch nicht ausgedehnt.

Zwei Wege wurden im allgemeinen eingeschlagen zum Nachweis von Antikörpern in den Geweben. Einmal wurden die Organe zerkleinert, von Blut und Gewebssäften gereinigt und so lediglich aus dem Gewebe die Antikörper zu gewinnen versucht. Zum anderen wurde angestrebt, in Kulturen überlebender Körperzellen Antikörperbildung nachzuweisen, was ebenfalls bei Versuchen mit exstirpierten Organen gelang.

Zur Lösung der hier gestellten Frage versuchte ich diese beiden Möglichkeiten, kam jedoch nur mit der ersten angeführten Methode zu einem entsprechenden Ergebnis.

Da die eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen sich auf menschliche Verhältnisse beziehen, wählte ich als Versuchsobjekt auch menschliche Haut. Durch die große Liebenswürdigkeit von Herrn Geheimrat König, dem Direktor der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik, erlangte ich bei geeigneten Operationen Haut der verschiedensten Körperstellen von Personen unterschiedlichen Alters.

Die aseptisch exstirpierte Haut wurde steril aufbewahrt und möglichst rasch verarbeitet; nachdem das subkutane Gewebe vollständig entfernt war, wurde die Haut unter sterilen Kautelen auf dem Hackbrett oder, wenn größere Mengen zur Verfügung standen, mittels Durchtreiben

durch die Fleischhackmaschine möglichst zerkleinert, mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und ausgepreßt, um so Gewebssäfte und Blut zu entfernen.

Das Vorhandensein von Antikörpern in der Haut sollte nun so nachgewiesen werden, daß untersucht wurde, ob bei Zugabe eines Toxins zu der gehackten Hautmasse eine Minderung der Toxinwirkung erfolgt. Dabei war es erforderlich, daß wegen einer wahrscheinlichen Spezifität der Antikörper das entsprechende Toxin verwendet wurde, was wiederum eine Vorbehandlung der Hautspender zur Voraussetzung gehabt hätte. Von folgenden Erwägungen ausgehend, glaube ich eine praktische Lösung der Frage wegen Spezifität und Vorbehandlung gefunden zu haben. Schick hat mit der nach ihm benanntenDiphtheriehautreaktion ein Verfahren angegeben, das es leicht ermöglicht, beim Menschen die Anwesenheit von Diphtherieantikörpern im Gesamtorganismus nachzuweisen. Injiziert man eine bestimmte kleine Menge Diphtherietoxins in die Haut eines Menschen, so erfolgt beim Fehlen von Diphtherieantikörpern im betreffenden Organismus eine charakteristische Reaktion an der Stelle der Einspritzung; besitzt jedoch ein Mensch die entsprechenden Schutzkörper, so tritt keinerlei Reaktion auf. Durch früher angestellte Untersuchungen ist uns bekannt, daß weit über 80 Prozent aller Erwachsenen eine negative Schicksche Reaktion zeigen, d. h., daß die meisten Erwachsenen Schutzstoffe gegen Diphtherietoxin in ihrem Körper beherbergen. Bei zugrunde legen dieser Tatsache konnte also ein Ausgangsmaterial verwendet werden, bei dem die Anwesenheit von Antikörpern gegen Diphtherietoxin im Gesamtorganismus bei dem jeweiligen Hautspender sichergestellt werden konnte, ohne daß vorher experimentell eine Immunisierung angestrebt zu werden brauchte.

Außer dem Vorteile, gegeben durch eine nicht erforderliche Vorbehandlung der Hautspender, war es weiterhin sehr angenehm, mit Diphtherietoxin arbeiten zu können, da uns sehr sparsame und einfache Methoden zur Bestimmung der Wirksamkeit dieses Toxins und seines Antitoxins zur Verfügung stehen. Am Meerschweinchen hat man nach dem von Römer ausgearbeiteten Verfahren der intrakutanen Antitoxinbestimmung die Möglichkeit, die Giftigkeit einer Diphtherietoxin enthaltenden Lösung zu prüfen, ohne daß dabei der Tod der Versuchstiere erfolgt; man kann an einem Tiere sogar mehrere Prüfungen ausführen und ist auch in der Lage, ganz kleine Antitoxinmengen festzustellen. Von dem mir zur Verfügung stehenden Diphtherietoxin bedingen ungefähr 0,1 ccm einer $^{1}/_{50}$ der Dosis letalis enthaltenden wässerigen Lösung intrakutan injiziert, charakteristische, umschriebene Hautveränderungen an der durch die Injektion entstandenen Quaddel.

Neben dieser an Meerschweinchen anzuwendenden Methode besteht fernerhin in der Schickschen Hautreaktion selbst die Möglichkeit, bei Menschen mit einer positiven Schickschen Reaktion das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Diphtherietoxin in einer injizierten Flüssigkeit sicher nachzuweisen, soweit es sich um entsprechend kleine Dosen handelt.

Um nun zu sehen, ob die Haut selbst einen Einfluß auf Diphtherietoxin ausübt, wurde zu der hochgradig zerkleinerten und ausgepreßten Hautmasse Diphtherietoxin zugesetzt und dies Gemenge 24 Stunden in Kälte und Dunkelheit belassen. Da verhältnismäßig kleine Hautmengen nur zur Verfügung standen, mußte auch mit niederen Toxindosen gearbeitet werden.

Zunächst wurden Hautmengen von 2 g verwendet und diese mit 1 ccm einer Toxinlösung versetzt, die so dosiert war, daß in dem 1 ccm die halbe Dosis letalis

enthalten war. Nachdem diese Toxinlösung mit der zerkleinerten Hautmasse 24 Stunden in Berührung war, wurden 0,1 ccm der Lösung intrakutan einem Meerschweinchen injiziert, also 1/20 der Dosis letalis. Die auf diese Injektion hin bei dem Tiere auftretende Hautreaktion unterschied sich nicht von einer solchen, die durch eine nicht mit der Haut in Berührung gewesenen gleichen Toxinmenge ausgelöst wird.

Dieser Versuch wurde nun in einem anderen Mengenverhältnis wiederholt, so daß 1/5 der Dosis letalis Toxin, in 1 ccm Wasser gelöst, der Hautmasse zugesetzt wurde. Der zum kutanen Toxinnachweis dem Meerschweinchen injizierte 0,1 ccm der Lösung enthielt somit 1/50 der Dosis letalis. Die daraufhin auftretende Reaktion wies einen deutlichen Unterschied auf, gegenüber einer mit nicht vorbehandeltem, gleich dosierten Toxin ausgeführten. Bei Verwendung von Haut, die von 5 verschiedenen Spendern stammte, zeigte sich im Tierversuch, daß in 4 Fällen die kutane Toxinreaktion deutlich schwächer ausfiel und einmal sogar negativ war.

Es wurde nun eine noch schwächere Toxinlösung bei sonst gleichbleibender Versuchsanordnung der Haut zugesetzt und zwar enthielt jetzt der der Hautmasse zugesetzte Kubikzentimeter Toxinlösung 1/10 der Dosis letalis und demnach die zur Hautreaktion verwendete Menge 1/100 der tödlichen Mindestmenge. Bei dieser Toxinkonzentration blieb nun, nachdem das Toxin 24 Stunden mit der Haut in Berührung war, jede Kutanreaktion aus, während sonst 1/100 der Dosis letalis noch eine deutliche Reaktion hervorrief. Diese Beobachtung konnte wiederum mit 5 verschiedenen Hautstückchen gemacht werden; es schien sich dabei nicht um eine Abschwächung der Reaktionsfähigkeit der Tiere zu handeln, da die gleiche Toxinmenge, ohne mit der Haut in Berührung gewesen zu sein, auch weiterhin eine deutlich positive Reaktion auslöste.

Daß eine Toxinlösung in ihrer Wirksamkeit durch das Zusammensein mit zerkleinerter Haut in vitro beeinträchtigt wird, konnte außer an diesen Tierversuchen auch durch Beobachtungen am Menschen festgestellt werden. Eine Toxinlösung, 1/100 der Dosis letalis Toxin in 0,1 ccm enthaltend, gab bei einer Reihe ausgesuchter Menschen nach intrakutaner Einspritzung charakteristische Erscheinungen an der Injektionsstelle (positive Schicksche Reaktion). Von dieser Toxinlösung wurde nun 1 bzw. 2 ccm zerkleinerter Haut in Mengen von 2 bzw. 4 g in vitro zugesetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde mit dieser Flüssigkeit die intrakutane Quaddelprobe an den nämlichen Individuen ausgeführt; es traten nun keinerlei Veränderungen an der Impfstelle auf, wie sie für die Anwesenheit von Diphtherietoxin charakteristisch sind. Bei diesen Personen ließ sich aber gleichzeitig an einer anderen Körperstelle wieder eine positive Schicksche Reaktion auslösen durch 0,1 ccm der nämlichen Diphtherietoxinlösung, die nicht der Hautmasse zugesetzt war.

Diese Beobachtung, das Ausbleiben der Schickschen Reaktion durch eine Toxinlösung, die längere Zeit mit kleinzerhackter Haut in Berührung war, konnte in einer Reihe von 12 Fällen gemacht werden. Als Beispiel soll ein Fall dem Versuchsprotokoll zufolge ausführlich mitgeteilt werden.

Patientin F., 18 Jahre alt, wegen Verdacht auf Spitzenaffektion in Beobachtung der Klinik, wurde am 1. Dezember mit 0,1 ccm Diphtherietoxinlösung, der 1/100 der Dosis letalis enthielt, am rechten Unterarm injiziert. Am 2. Dezember trat an der Injektionsstelle eine zirka 10 mm im Durchmesser betragende Rötung und Infiltration auf. Am 3. Dezember nahmen Rötung und Infiltration zu, im Mittelpunkt bildete sich ein etwa stecknadelkopfgroßes Bläschen. Es bestand mäßige Schmerzhaftigkeit in der Gegend der Impfstelle. Am 4. Dezember bestand Rötung und Infiltration noch unverändert, das Bläschen trocknete ein; die Schmerzhaftigkeit ließ nach. Am 5. Dezember klangen Rötung und Infiltration ab, das Bläschen verschwand. Es erfolgte leichte Abschuppung an seiner Stelle. Am 6. Dezember war auch die Rötung und Infiltration verschwunden, es bildete sich eine bräunliche Pigmentierung an der Reaktionsstelle.

Am 6. Dezember wurden 2 ccm der am 1. Dezember zur Injektion verwendeten Toxinlösung mit 3 g einer möglichst hochgradig zerkleinerten menschlichen Haut in vitro zugesetzt und 24 Stunden lang im Eisschrank aufbewahrt. Die Haut stammte von einer 40jährigen Frau, die an einem Narbenbruch operiert war. Am 7. Dezember wurden 0,1 ccm dieser mit der Haut in Berührung gewesenen Toxin-

lösung am linken Unterarm der Patientin intrakutan injiziert; in 10 cm Entfernung hiervon wurde eine zweite Hautquaddel angelegt, mit ungefähr 0,2 ccm der gleichen Lösung. Es geschah dies deshalb, weil vielleicht mit der Möglichkeit zu rechnen war, daß durch die eine in der exzidierten Haut trotz kräftigen Auspressens enthaltene Flüssigkeit eine Verdünnung in der Toxinkonzentration erfolgt sein könnte. Am 8. Dezember war an beiden Injektionsstellen eine unbedeutende Rötung vorhanden, dagegen keine Infiltration. Am 9. Dezember war diese Rötung verschwunden und die beiden Injektionsstellen ohne irgendwelche Reaktion. Am 10. Dezember waren die Injektionsstiche fast nicht mehr zu sehen. Am gleichen Tage wurde, ebenfalls am linken Arm, zwischen die beiden Impfstellen vom 7. Dezember, von der nämlichen Lösung, die am 1. Dezember injiziert worden war, 0,1 ccm intrakutan eingespritzt; es trat genau die gleiche Reaktion auf, wie zuvor am rechten Arm in den Tagen vom 1.—6. Dezember.

Aus diesen an Menschen mit positiver Schickscher Reaktion angestellten Proben ließ sich auch ersehen, wie dies bei den Meerschweinchen der Fall gewesen war, daß die Wirksamkeit des Diphterietoxins durch Zusammensein mit zerkleinerter Haut in vitro beeinflußt wird. Um über die Art der eingetretenen Hemmung und Aufhebung der Toxinwirkung Aufschlüsse zu erlangen, waren mehrere Fragen zu klären.

Zunächst war festzustellen, ob bei diesem Vorgang eine ans Gewebe geknüpfte Ursache zugrunde lag oder ob Einflüsse der Körperflüssigkeiten vorlagen. Des weiteren stand die Frage noch offen für den Fall, daß tatsächlich eine Gewebswirkung angenommen werden konnte, ob diese nicht rein physikalisch-chemischer Art sei, etwa im Sinne einer Adsorptionswirkung. Konnten diese beiden Möglichkeiten, Einfluß von freier Körperflüssigkeit, die trotz energischen Auspressens noch in der exstirpierten Haut enthalten sein konnte, und Adsorptionswirkung mit Sicherheit als nicht bestehend erkannt werden, dann konnte damit gerechnet werden, daß die Beeinflussung der Toxinwirkung durch die Anwesenheit von Antikörpern bedingt sei.

Durch die Untersuchungen von Schick und seinen Mitarbeitern ist bekannt, daß im Serum der meisten erwachsenen Menschen Schutzkörper gegen Diphterietoxin enthalten sind. Es sind dies diejenigen Individuen, die eine negative Schicksche Reaktion aufweisen. Es war nun wichtig zu untersuchen, wie stark der Gehalt an Schutzkörpern im Blutserum derjenigen Personen war, deren Haut in vitro die oben geschilderte Toxinbeeinflussung aufwies, und ob Blutserum ebenfalls wie exstirpierte Haut im gleichen Mengenverhältnis die Toxinwirkung in vitro zu beeinflussen vermag.

Zu diesem Zweck wurde 1 ccm Blutserum eines Hautspenders mit 1 ccm einer Diphtherietoxinlösung versetzt, die $^1/_5$ der Dosis letalis enthielt. Nach 24stündlichem Stehen in Dunkelheit und Kälte wurde 0,1 ccm davon entnommen und mit diesem die Kutanreaktion am Meerschweinchen ausgeführt; dieser 0,1 ccm entsprach einer Toxinmenge von $^1/_{100}$ der Dosis letalis. Eine sichtbare Beeinträchtigung der Toxinwirksamkeit war durch das Zusammensein mit dem Blutserum nicht eingetreten, die Hautreaktion blieb positiv, sowohl am Meerschweinchen, als auch bei positiv nach Schick reagierenden Menschen. Man kann annehmen, daß in 2 g exstirpierter Haut bedeutend weniger freie Flüssigkeit enthalten ist, als 1 ccm Blutserum entspricht. Da nun, wie sich zeigte, 1 ccm Blutserum des Hautspenders auf die gleiche Toxinmenge keinen nachweisbar hemmenden Einfluß in vitro ausübte, dagegen aber zerkleinerte Haut in vitro dazu imstande war, kann daraus gefolgert werden, daß die Beeinflussung der Toxinwirkung durch die zellulären Elemente der Haut erfolgt.

Um für diese Auffassung eine weitere Stütze zu haben, wurde auch untersucht, inwieweit eine toxinhemmende Wirkung dem Preßsaft der exstirpierten Haut eigen ist. Zu diesem Zweck wurde in folgender Weise vorgegangen und zwar gleichheitlich in drei verschiedenen Versuchen in solchen Fällen, wo ent-

sprechend reichlich menschliche Haut zur Verfügung stand, von einem Narbenbruch in dem einen Fall, von einer abgesetzten Extremität in dem zweiten Fall, von einem zu einer Unterarmplastik abpräparierten Bauchhautlappen im dritten Fall. Je 3 g der jedesmal auf dem Hackbrett möglichst intensiv zerkleinerten Haut, die bei gewöhnlicher Betrachtung vollkommen trocken erschien, wurden mit je 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt, kräftig durchgeschüttelt und über Nacht stehen lassen. Am andern Morgen wurde die Flüssigkeit abfiltriert und die Hautmasse möglichst stark ausgepreßt. Diesem Preßsaft wurde nun 1 ccm Toxinlösung zugegeben, dessen Toxingehalt $^{1}/_{5}$ der Dosis letalis betrug. Entsprechend den bisherigen Versuchen wurde nach 24 Stunden mit 0,1 ccm dieses Preßsaft-Toxinlösung-Gemisches die intrakutane Toxinreaktion angestellt. Durch die gewählte Konzentration enthielt die injizierte Menge wieder $^{1}/_{100}$ der Dosis letalis. Die angestellten Kutanproben ergaben, daß durch die Einwirkung des Hautpreßsaftes keine erkennbare Abschwächung der Toxinwirkung erfolgt war.

Wenn nun auf Grund dieser beiden Versuchsreihen, die toxinhemmende Wirkung kleiner Serummengen und des Hautpreßsaftes betreffend, die Frage verneint werden kann, ob der Toxinhemmung durch zerkleinerte Haut in vitro die humoralen Elemente zugrunde liegen, so war die andere Frage schwieriger zu entscheiden, ob es sich bei den beobachteten Vorgängen um eine Adsorptionswirkung von seiten der Haut handelt.

Zunächst schien Verschiedenes für das Vorhandensein einer Adsorptionswirkung zu sprechen. Aus Untersuchungen von Z u n t z ist bekannt, daß verschiedene Körper auf Toxine eine adsorbierende Wirkung ausüben, besonders Tierkohle. Es wurden deshalb auch in dieser Richtung Versuche angestellt, die zeigten, daß Tierkohle einer Toxinlösung zugesetzt, tatsächlich die Toxinwirkung stark beeinflußt. Ein Gramm Tierkohle vermochte die Giftwirkung einer Lösung, die in 3 ccm die Dosis letalis enthielt, derart zu hemmen, daß die mit annähernd $^{1}/_{30}$ der Dosis letalis ausgeführte Quaddelprobe am Meerschweinchen negativ ausfiel.

Auch schien bei der Hemmung der Toxinwirkung durch Haut in vitro die Größe der Oberfläche der mit dem Toxin in Berührung kommenden Hautmenge von Bedeutung zu sein, was aus folgenden Beobachtungen hervorgeht.

Von einer Patientin, die wegen eines Bauchbruches operiert wurde, konnten 6 g Haut erhalten werden. Je 2 g dieser Haut wurden gesondert zerkleinert, der erste Teil ungefähr nur in 10—12 kleine Stückchen zerschnitten, die zweite Portion zwar mit dem Hackmesser zerkleinert, doch so daß verhältnismäßig große Würfel entstanden, während der dritte Teil ausgiebig zerkleinert wurde, so daß nur ganz kleine Partikelchen resultierten. Diese 3 verschiedenartig zerkleinerten, vom gleichen Spender stammenden Hautmassen wurden mit gleichheitlich dosierten Toxinlösungen in vitro zusammengebracht und wie üblich an Hautreaktionen die Toxinwirkung beobachtet.

Es zeigte sich, daß durch die erste, nur zerschnittene Hautportion überhaupt keine Beeinflussung des Toxins erfolgt war; die am stärksten zerkleinerte Haut bedingte eine vollkommene Aufhebung der Toxinwirkung, während der Hautteil, der weniger fein gehackt war, so auf das Toxin wirkte, daß eine abgeschwächte positive Reaktion auftrat. Diese Beobachtung spricht anscheinend für das Vorliegen einer Adsorptionswirkung, da die Größe der Oberfläche von Einfluß auf die Toxinhemmung zu sein scheint.

Ferner konnte folgendes festgestellt werden: Ein intensiv zerkleinertes Hautstückchen, das einmal durch Zusammensein mit Toxin in vitro dieses unwirksam gemacht hat, ist nicht imstande, auch nach energischem Auswaschen mit Kochsalzlösung eine neue Toxindosis zu

beeinflussen. Es kann dieses jedoch weder als Beweis für, noch gegen eine Adsorptionswirkung gedeutet werden.

Wenn nun Verschiedenes sehr auf eine adsorbierende Wirkungsweise der Haut hinwies, so glaube ich trotzdem Anhaltspunkte dafür zu haben, daß es zum mindesten nicht lediglich Adsorption ist, wodurch die Toxinhemmung bewirkt wird.

Nachdem in einer Reihe von 12 in gleicher Anordnung ausgeführten Versuchen mit Haut von Menschen mit negativer Schickscher Reaktion, bei denen also die Anwesenheit von Diphtherieschutzkörpern im Organismus feststand, eine Aufhebung der Toxinwirkung eintrat, bot sich Gelegenheit, Haut eines jungen Mädchens mit positiver Schickscher Reaktion zu den gleichen Versuchen zu verwenden.

Die betreffende Patientin wurde wegen Ulkus duodeni laparatomiert und dabei konnten 3 Gramm Bauchhaut exzidiert werden. Vor der Operation war bereits festgestellt, daß die Patientin eine negative Schicksche Reaktion aufwies. In gleicher Weise wie in den bisher geschilderten Versuchen wurde diese Haut verarbeitet, mit Toxinlösung entsprechend lange in Berührung gebracht und hierauf die Wirksamkeit des Toxins am Meerschweinchen und an Diphterietoxin empfindlichen Menschen geprüft. Es zeigte sich, daß durch diese Haut eine Beeinflussung des Toxins nicht erfolgt war. Die Hautreaktion war einwandfrei als positiv zu bezeichnen; ein ganz geringgradiger Unterschied gegenüber der gleichen, nicht weiter vorbehandelten Toxinlösung ließ sich, bei der am Menschen ausgeführten Kutanprobe, hinsichtlich der Intensität der Infiltration beobachten; es kam aber deutlich zur Bildung eines kleinen Bläschens, die Dauer der Reaktion war die gleiche, als bei der Kontrollimpfung.

Es war nun das Bestreben, weitere Fälle zu finden, die nach Schick positiv reagierten und als Hautspender in Frage kamen. Es gelang noch viermal Haut unter diesen Bedingungen zu erhalten. In allen diesen Fällen zeigte sich das Gleiche, wie in dem näher geschilderten ersten Fall eines Hautspenders mit einer positiven Schickschen Reaktion. Es erfolgte niemals eine Aufhebung der Toxinwirksamkeit, wie es bei vollkommen gleicher Dosierung in allen Fällen, bei denen die Haut von Menschen mit negativer Schickscher Reaktion stammte, regelmäßig beobachtet wurde. Bei kritischster Beurteilung ließ sich lediglich bei den an Menschen ausgeführten Hautproben eine minimale Abschwächung der Infiltration erkennen, die aber so unbedeutend war, daß der Ausfall der Kutanprobe trotzdem noch als einwandfrei positiv bezeichnet werden muß.

Aus diesen hier geschilderten Fällen scheint hervorzugehen, daß ein Unterschied besteht in der Wirkung exzidierter menschlicher Haut auf in vitro zugesetztes Toxin, falls diese Haut von einem Individuum stammt, dessen Organismus Schutzkörper enthält, gegenüber solcher Haut, deren Träger schutzkörperlos ist.

Verwendet man nun diese hier aufgetretene Erscheinung zur Beantwortung der Frage, ob die Einwirkung der Haut auf Toxin in vitro eine Adsorptionswirkung sei, so entstehen Schwierigkeiten für die Annahme einer rein mechanischen Wirkungsweise. Angenommen, es würde sich tatsächlich bei dem Vorgang der Hemmung und Aufhebung der

Toxinwirkung um Adsorption handeln, so wäre es doch sehr merkwürdig, daß gerade Haut von Menschen, bei denen keine Schutzkörper im Organismus vorhanden sind, diese Eigenschaft vermissen ließe.

Es scheint doch so zu liegen, daß bei der Wirksamkeit von exstirpierter Haut auf in vitro zugesetztes Toxin, diese parallel geht mit dem allgemein nachweisbaren Schutzkörpergehalt des Organismus. Da gerade Haut von Individuen, bei denen keine Schutzkörper im Gesamtorganismus vorhanden sind, eine Wirkung auf das Toxin vermissen ließ, ist der Gedanke doch sehr naheliegend, daß es nicht lediglich adsorbierende Vorgänge sind, die bei der Toxinbeeinflussung durch die Haut in vitro zur Geltung kommen, sondern daß dabei auch Schutzkörper, die im Hautgewebe enthalten sind, eine ausschlaggebende Rolle spielen. Eine gewisse, wenn auch nur minimale Abschwächung der Toxinwirkung bei der Impfprobe ließ sich auch durch die Haut von schutzkörperlosen Personen beobachten. Dies spricht in dem Sinne, daß eine teilweise Beeinflussung des Toxins auf Adsorption beruht. Es wird aber ausdrücklich betont, daß trotzdem ein unverkennbarer Unterschied besteht zwischen der Wirkung der Haut von Menschen mit Schutzkörpern im Organismus und Haut von schutzkörperlosen Individuen.

Wenn nun, wie oben berichtet, aus verschiedenen Versuchsreihen hervorgeht, daß der Einfluß von zerkleinerter Haut in vitro auf Toxin an die zellulären Elemente geknüpft ist, und, wie sich aus den letztgeschilderten Beobachtungen zeigt, daß, zum vollständigen Zustandekommen dieser Wirkung auf das Toxin, die allgemeine Anwesenheit von Schutzkörpern im Gesamtorganismus erforderlich zu sein scheint, so kann daraus auf die Anwesenheit dieser Schutzkörper auch im Hautgewebe geschlossen werden.

Die Zahl der hier gemachten Beobachtungen ist eine geringe, dadurch bedingt, daß es sehr schwer ist, geeignete Hautspender zu finden. Es sollen deshalb auch auf Grund des kleinen Materials nicht allzuweitgehende Folgerungen gezogen werden. So weit darf wohl gegangen werden, daß diese Untersuchungen bei weiterem Ausbau geeignet sein können, eine Stütze zu liefern für manche theoretische Erwägungen über immunisatorische Funktionen des Hautorgans. In diesem Zusammenhang soll auf Sahlis Ansicht hingewiesen werden, daß überhaupt humorale und zelluläre Immunität identisch seien, was darauf beruhe, daß die Organe die Antikörperquellen sind. Sahli spricht gerade der Haut eine besondere Fähigkeit zur Antikörperproduktion zu. Über eine Produktion von Antikörpern in der Haut können die hier mitgeteilten Befunde keinen Aufschluß geben, aber für die Anwesenheit von Antikörpern in der Haut scheinen sie zu sprechen.

Zusammenfassung:

Es erfolgt eine deutliche Hemmung bzw. Aufhebung der Wirksamkeit von Diphterietoxin in vitro durch Zusammensein dieses Toxins mit zerkleinerter Haut von Menschen, deren Organismus Schutzkörper gegen Diphterietoxin enthält.

Diese Einwirkung auf das Toxin scheint an die zellulären Elemente der Haut gebunden zu sein. Die Toxinhemmung kann anscheinend durch Haut von Menschen ohne Schutzkörper im Organismus nicht erzielt

werden. Es scheint sich dabei auch nicht um eine Adsorptionswirkung von seiten der Haut zu handeln, sondern man kann annehmen, daß eine Antikörperwirkung vorliegt.

Literatur.

Müller, E. F., M. M. W. Nr. 29, 1921. **Heim,** M. Med. Woch. Nr. 1, 1909. **Kolle-Wassermann,** Hdb. d. path. Mikr. II. 1, p. 200. **Lüdke,** Verl. Klin. W. Nr. 22, 1912. **Schicke,** Zentr. M. f. Bakt. 1913 (Mikroliolgentag) 1913. **Zuntz,** Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 19, 1913. **Sahli,** Schweizer Med. W. Nr. 50 u. 51, 1920. **Bogendörfer** und **Zimmermann,** M. Med. W. Nr. 34, 1922.

Ueber nekrotisierende Ösophagitis und Gastritis bei Bazillenruhr.

Von Dr. **Erich Lobeck,** Volontärassistent am Institut.
(Aus dem pathologischen Institut zu Würzburg. Direktor: Geheimer Hofrat Prof. M. B. Schmidt.)

Wenn auch die Bazillenruhr ganz vorwiegend im Dickdarm sich lokalisiert, so gehört doch eine Mitbeteiligung des Dünndarms bei dieser Krankheit nicht zu den Seltenheiten. Die Dünndarmveränderungen erweisen sich pathologisch-anatomisch denjenigen des Dickdarms völlig wesensgleich, sind allerdings meist wohl von geringerer Intensität und Extensität und anscheinend jüngeren Datums. Dabei sind sie für gewöhnlich im unteren Ileum lokalisiert, während der obere Dünndarm freibleibt. Nur in wenigen Fällen ist auch dieser mitbetroffen.

Sehr viel seltener treten bei Ruhr in den oberen Verdauungswegen Veränderungen auf, nämlich in Mundhöhle, Schlund, Speiseröhre und Magen. Der kürzlich verstorbene ausgezeichnete Beobachter Hart erwähnt solche Prozesse an den Tonsillen und in der Mundhöhle bei bazillärer Dysenterie, die er jedoch als sekundäre unspezifische Veränderungen, begünstigt durch Entkräftung, auffaßt. Magenaffektionen werden von Löhlein, Vogt und Hart angeführt, und zwar katarrhalische und geschwürige, die aber auch unspezifisch sind. Etwas ganz Ungewöhnliches scheint jedoch nekrotisierende Gastritis und nekrotisierende Ösophagitis bei Bazillenruhr zu sein; denn ich konnte in der bisherigen Literatur nirgends Hinweise auf deren Vorkommen finden.

Unter diesen Umständen dürfte es vielleicht von Interesse sein, sechs derartige Fälle, die an dem Ruhrmaterial des Würzburger pathologischen Institutes während des Krieges zur Beobachtung gelangten, einer näheren Untersuchung zu unterziehen, unter spezieller Berücksichtigung der Pathogenese und Aetiologie.

Es handelt sich dabei um vier Fälle nekrotisierender Ösophagitis und zwei Fälle nekrotisierender Gastritis.

Die Anregung zu diesen Untersuchungen und die Überlassung des noch vorhandenen Materials verdanke ich dem Institutsassistenten, Herrn Privatdozenten Dr. E. Kirch.

Es wurden während des Krieges hier im ganzen 48 Ruhrfälle seziert, von denen 5 auf das Jahr 1916, 29 auf das Jahr 1917, 14 auf das Jahr 1918 fallen, während in den beiden ersten Kriegsjahren 1914—1915 hier kein Ruhrfall zur Obduktion kam.

9 der 48 Fälle waren chronischer Natur, nur 2 ohne Marasmus; 2 der chronischen Fälle griffen auf den Dünndarm über, die übrigen beschränkten sich auf den Dickdarm; bei allen fanden sich akzidentelle Krankheiten.

Bei den 39 akuten Fällen war befallen:

Dickdarm allein	12 mal,
Dünn- und Dickdarm	21 „
(1 davon wies Beläge in der Mundhöhle auf)	
Dünn-, Dickdarm und Magen	1 „
Dickdarm allein und Magen	1 „
Dünn-, Dickdarm und Ösophagus	2 „
Dickdarm allein und Ösophagus	2 „
(1 davon mit Druckgeschwüren im Pharynx)	

Akzidentelle Krankheiten fanden sich bei 32 Fällen und zwar: 29 mal Lungenaffektionen, 2 mal Diphtherie, 1 mal abgelaufener Typhus, 2 mal Karzinome, 1 mal Pyelonephritis, 1 mal Empyem, 2 mal hämorrhagische Erosionen im Magen. Nur einmal war der Darm von einem dysenterischen Geschwür aus perforiert.

Aus den Protokollen der hier in Betracht kommenden 6 Fälle entnehme ich auszugsweise folgendes:

Fall 1: Inst.-Sekt. Nr. 189/16. (Obduzent: Dr. E. Kirch). Soldat, 28 Jahre, 44 kg, 176 cm, Sektion 5 Stunden nach dem Tod.

Sehr abgemagert, starker Ikterus. Herz kräftig, gesund. Lunge rechts: kruppöse Oberlappenpneumonie mit beginnender Gangräneszierung. Links: Bronchialkarzinom mit Drüsenmetastasen. Ikterische große Fettleber mit Krebsmetastasen; ferner Pankreasmetastasen. Nieren, Milz, Blase, Genitale: o. B.

Im Darm ausgedehnte Dysenterie. Im ganzen Dickdarm bis zum Anus herab reichliche Verschorfung, gallig verfärbt, speziell auf der Höhe der Tänien und Plicae semilunares. Nur ganz wenige intakte Schleimhautinseln dazwischen. Im Dünndarm von der Bauhinschen Klappe an bis 1 m oberhalb weitere Verschorfungen, die nach oben zu langsam abnehmen, im ganzen weit weniger stark hervortretend. Die Wandung des Dickdarms ist ödematös aufgetrieben, die des Dünndarms hämorrhagisch infarziert. Der obere Darmteil ist frei von Verschorfungen. Dagegen finden sich im Magen verschorfte Plaques, und zwar einer in der Pylorusgegend von etwa doppelt Bohnengröße, zwei weitere etwa ebensogroße nach dem Ösophagus zu, sämtlich nahe der kleinen Kurvatur. Im Ösophagus keinerlei Verschorfung. Mesenterialdrüsen durchschnittlich kirschkerngroß, auf dem Schnitt zum Teil hämorrhagisch.

Ca-Metastasen in Schädel, Sternum, Wirbelsäule.

Fall 2: Inst.-Sekt. Nr. 433/17. (Obduzent: Dr. E. Kirch). Russischer Kriegsgefangener, 47 Jahre, 46 kg, 170 cm, Sektion 36 Stunden nach dem Tod.

Abgemagert. Sanguinolente Flüssigkeit im Abdomen. Gehirn, Lungen, Trachea, Larynx, Ösophagus, Pankreas, Nieren, Harnblase: o. B. An Herz und Leber braune Atrophie. Milz: vergrößert, Kapsel schiefergrau, gerunzelt; mittlere Konsistenz, schwarzrote Farbe der Schnittfläche infolge Fäulnis.

Im Magen 2 Partien von Zehnpfennig- bzw. Zweimarkstückgröße mit deutlichen, ziemlich dicken, graugelben Verschorfungen bedeckt; noch einige weitere kleinere Schorfe in deren Umgebung. Im Duodenum keine Veränderung. Im oberen Dünndarm Zottenmelanose; Coecum und Colon ascendens mit recht weitem Lumen; von Bauhinscher Klappe an abwärts starke Gefäßfüllung und reichliche, feine Ulzerationen längs der Tänien und Plicae semilunares derart, daß hier

eine schöne Strickleiterform resultiert, vielfach umgeben von schwarzgrünem Saum. Nach dem Anus zu nehmen die Geschwüre an Menge und Größe zu. Sie sind hier sehr dichtgestellt, teils noch nicht gesäubert und frischeren Datums. Wand dort ödematös verdickt. Mesenterialdrüsen sehr klein.

Tonsillen etwas grünlich, mißfarben mit Pfröpfen, nicht vergrößert.

Fall 3: Inst.-Sekt. Nr. 372/17. (Obduzent: H. Walter). Mädchen, 19 Jahre, 42 kg, 155 cm, Sektion 16 Stunden nach dem Tod.

Sehr blasse weibliche Leiche. Schädeldach sehr dünn mit tiefen Pacchionischen Gruben. Dura: nicht gespannt, glatt. Weiche Häute: ödematös, blutreich; Hirnsubstanz: ziemlich fest, ohne Herde.

Organe der Mundhöhle sehr blaß, Tonsillen zerklüftet. Im ganzen Ösophagus finden sich überall verteilt bis halblinsengroße Schorfe, die ein wenig über die Schleimhaut prominieren. Sie sind teilweise auf den Längswülsten der Schleimhaut, aber auch zwischen diesen gelegen. Sie konfluieren häufig und bilden so längs verlaufende größere Herde. Man kann nicht sagen, daß irgend eine Partie der Schleimhautoberfläche besonders bevorzugt wäre. Im Magen frische stecknadelkopfgroße Blutungen längs der Falten. Duodenum: o. B. Zottenmelanose im oberen Dünndarm. Der Dickdarm in seinem ganzen Verlauf von graugrünen Schorfen bedeckt, die fast über die ganze Schleimhaut verbreitet sind und nur an wenig Stellen intensiv gerötete Schleimhaut zwischen sich fassen. Geschwüre fehlen. Die Drüsen des Mesenterium und besonders des Mesocolon vergrößert bis fast zu Kirschgröße, sehr blutreich.

Schilddrüsen etwas groß, kolloidreich. Herz, Pankreas, Nieren, Beckenorgane: o. B. Leber: etwas trüb mit anämischen Flecken. Milz: klein, dunkelrot, von gewöhnlicher Konsistenz. Lungen überall lufthaltig, frei von Herden. Bronchialschleimhaut stark gerötet und von zähem Schleim überzogen.

Fall 4: Inst.-Sekt. Nr. 403/17. (Obduzent: Dr. E. Kirch). Glaser, zur Zeit Landsturmmann, 40¼ Jahre, 67 kg, 187 cm, Sektion 34 Stunden nach dem Tod. Gut genährter, blasser Mann. Herz enthält einzelne stecknadelkopfgroße Schwielen im linken Ventrikel, im übrigen kräftig. Atheromatose der Koronararterien und Aorta. Subepikardiale, subpleurale, paratracheale und paraaortale punktförmige Blutungen. Lungenödem beiderseits, Stauung in den Unterlappen. Chronische Bronchitis und Tracheitis. Milz: groß, blutreich, normale Konsistenz. Große Thymusreste. Nebennieren, Nieren, Harnblase, Prostata, Leber, Schädelhöhle zeigen keine Besonderheiten.

Im Ösophagus, und zwar in seinem mittleren Abschnitt, ausgedehnte, ziemlich frische Verschorfungen von grauweißer Farbe, streifig angeordnet. Der obere und untere Abschnitt frei.

Im Magen kadaveröse Veränderungen. Dünndarm bis auf unteren Abschnitt unverändert. 1 m vor der Bauhinschen Klappe beginnende starke Pigmentierung der Peyerschen Plaques und Solitärfollikel (état pointillé). Weiter nach unten feine frische Schorfe, nach der Klappe zu an Größe zunehmend. Von der Klappe bis zum Anus ganz ausgedehnte Dysenterie. Hochgradige Verschorfung von teils grauer, teils schmutziggrüner Farbe. Dazwischen einige Ulzera. Im Rektum bereits deutliche Wandverdickung.

Fall 5: Inst.-Sekt. Nr. 424/17. (Obduzent: Dr. E. Kirch). Briefträger, 59 Jahre, 46 kg, 168 cm, Sektion 10 Stunden nach dem Tod.

Stark abgemagert. Herz ungemein klein, fest kontrahiert, schokoladebraun; Koronararterien stark geschlängelt, aber ziemlich zartwandig. Foramen ovale schlitzförmig offen. Aorta oben sehr weit, wenig Intimasprenkelung. In den Lungenunterlappen bronchopneumonische Herde mit kollateralem Ödem. Milz: klein, leuchtend rot, etwas steif, Jodprobe negativ, Follikel nicht erkennbar. Leber: klein, ausgesprochen schokoladebraun. Gallensystem, Duodenum, Magen, Pankreas, Schilddrüse: o. B.

Im Ösophagus diffuse Rötung, lebhafte Gefäßfüllung und einzelne frische graugelbe Schorfe. Ferner hier mehrere große Follikel. Oberer Dünndarm intakt. Im unteren ganz diffuse Rötung und Gefäßfüllung. Vor der Bauhinschen Klappe deutliche Erweiterung des Lumens. Die ganze Partie mit der Nachbarschaft verwachsen. Nach Lösung der Verwachsungen findet sich an der Klappe selbst ein ringförmig angeordneter,

pilzförmig ins Lumen prominierender, großer, breiter Tumor, der das Lumen stark verengt. Die Oberfläche des Tumors ist stark braungrünlich verfärbt, verschorft und fetzig. Eine kleine, nahe gelegene Lymphdrüse hat metastatische Einlagerungen. Das Cöcum bildet eine große Schlinge nach unten, so daß das Colon aszendens die Tumorstelle seitanseit berührt und fest mit ihr verbacken ist. Die Innenwand des ganzen Dickdarms wiederum diffus gerötet, nach unten an Intensität zunehmend; hier sind auch mehrere große Schorfe vorhanden, sowie 3 linsengroße, uncharakteristische Geschwüre. Im Rektum sind die Veränderungen am stärksten und entsprechen geradezu einer echten Dysenterie. Mesenterium fettarm; von ihm, und zwar von der Tumorgegend, geht ein dicker Strang durch die offene Bruchpforte in den rechten Hodensack.

Nebennieren, Prostata, Schädelhöhle: o. B. Beide Nieren ziemlich groß, mit reichlichen, gruppenförmig angeordneten Abszessen auf Ober- und Schnittfläche, sowie einem stark entzündeten, mit dünneitriger Flüssigkeit gefüllten Nierenbecken. Ureter ebenfalls gerötet. Harnblase: dilatiert, trabekulär, enthält wenig trüben Urin, Gefäße stark rot injiziert. Im Hoden einige weiße Flecken in der Umgebung des Rete.

Mikroskop: Keine Orchitis fibrosa. Hochdifferenziertes Adeno-Ca des Darms. Eitrige Pyelonephritis. Braune Atrophie der Leber.

Fall 6: Inst.-Sekt. Nr. 452/17. (Obduzent: Dr. E. Leupold). Bauer, 40 Jahre, 48 kg, 184 cm, Sektion 24 Stunden nach dem Tod.

Abgemagert, blaß. In den Oberlappen Lungenblähung, in den Unterlappen bronchopneumonische Herde. Herz: Blaßbraun, stark kontrahiert; in den Koronararterien atheromatöse Herde. Milz mäßig vergrößert. Die Pulpa etwas weich. Magen, Duodenum, Gallenwege, Pankreas, Nebennieren, Nieren, Prostata, Harnblase, Schädelhöhle: o. B. Etwas Stauungsfettleber.

Schleimhaut des Rektum ist mit Schorfen bedeckt, zwischen denen sich flache Ulzera befinden. Diese gleiche Veränderung setzt sich nach aufwärts bis ungefähr zur rechten Flexur fort. Schleimhaut des übrigen Darmes, abgesehen von einer geringen Rötung, unverändert. Tonsillen: o. B. Am Eingang des Pharynx findet sich an dessen Rückseite gegenüber der Prominenz des Ringknorpels ein ungefähr bohnengroßer, glattrandiger Defekt der Schleimhaut, dessen Grund glatt ist. An der gegenüberliegenden Stelle, dort, wo der Pharynx über den Ringknorpel hinwegzieht, ist die Schleimhaut in gleicher Ausdehnung mißfarben und nekrotisch. Der Ösophagus ist in seinem ganzen Verlauf mit gelblich gefärbten, teilweise leicht abziehbaren Schorfen bedeckt. Dazwischen ist die Schleimhaut unverändert.

Zusammenfassend fanden sich also in allen sechs Fällen Nekrosen in Ösophagus, bzw. Magen, die makroskopisch Dysenterieschorfen außerordentlich ähnlich sahen. Im Dickdarm war bei allen Fällen eine teils verschorfende, teils geschwürige, teils abheilende Dysenterie festzustellen, die nur bei drei Fällen auf den Dünndarm übergriff. Auch klinischerseits war überall Ruhr diagnostiziert worden, außer in Fall 5. Bei diesem erscheint auch die Sektionsdiagnose der Ruhr nicht absolut gesichert; deutete doch die eitrige Pyelonephritis auf die Möglichkeit einer septischen Erkrankung und somit einer septischen Enteritis hin. Jedoch das Fehlen jeglichen Milztumors, sowie das Fehlen einer parenchymatösen Degeneration von Herz oder Leber, ferner die hauptsächliche Lokalisation des Prozesses im Dickdarm und Rektum, ebenso das Fehlen von septischen Fieberzacken im Krankenbericht machen die Dysenterie entschieden wahrscheinlicher.

Der Krankheitsverlauf war teils von längerer Dauer, teils aber auch kurz. Die Patienten waren nicht alle in schlechtem Ernährungs- und Gesamtzustand. Akzidentelle Krankheiten wiesen alle außer Fall 2 auf. Bakterielle Untersuchungen, die bei allen Fällen außer dem sechsten vorgenommen wurden, fielen negativ aus. Nur Fall 1 zeigte kulturell Flexnerbazillen. Überhaupt erzielten ganz allgemein die fast regelmäßig vorgenommenen bakteriellen Untersuchungen am hiesigen Leichen-

material, auch bei intra vitam sicher nachgewiesener Ruhr, nur selten ein positives Ergebnis. So konnten auch bei Fall 3 bei der Sektion keine Bazillen nachgewiesen werden, während die Krankengeschichte besagt, daß das Serum der Patientin Shiga-Kruse 1:300 agglutinierte.

Dieser intra vitam erhobene serologische Befund sowie die kurze Krankheitsdauer (nur 14 Tage) und das Fehlen von sonstigen Komplikationen ließen vermuten, daß gerade dieser Fall (Nr. 3) das Bild der Ruhr am reinsten darstelle und deshalb für eine genauere histologische Untersuchung am meisten geeignet sei.

Aus der Krankengeschichte dieses Falles sei noch kurz mitgeteilt: Patientin erkrankte am 31. Juli 1917 mit Leibschmerzen und blutigem Durchfall, der ganz im Anfang bloß schleimig war. Am 8. August ins Spital verbracht: Elendes Aussehen, Leibschmerzen, Abdomen druckempfindlich, Stuhlzwang, häufige blutigschleimige Entleerungen. Temperatur: 40,2. 12. August: Kollaps. fliegender Puls. Temperatur: 39,0. 13. August: Tod. — Auf Drigalski wuchsen fragliche blaue Kolonien. Shiga-Kruse wird von dem Blut der Patientin noch bei Verdünnung 1:300 agglutiniert.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden Paraffin- und Gefrierschnitte in verschiedener Richtung durch mehrere der Ösophagusschorfe gelegt und mit Hämatoxylin-Eosin, Methylenblau, nach Gram, Weigert und May-Grünwald gefärbt. Zum Vergleich wurde normale Ösophaguswand, sowie typische Schorfe von Darmdysenterie mit untersucht.

Bei der Beurteilung der histologischen Präparate erwies sich eine Dreiteilung als praktisch:

1. Quellung, Ödem und Nekrose der oberflächlichsten Schichten des Epithels, aber intakte Basalzellenschicht.

2. Nekrose bis an die Basalzellenschicht, diese selbst gequollen und in ihrem Verbande gelockert.

3. Nekrose des gesamten Epithels.

Zu 1. Während bei normalem Epithel nur wenig Lymphozyten und bloß ganz vereinzelte Leukozyten in den subepithelialen Schichten zu finden sind, zeigt sich bei ödematöser Quellung oder Nekrose der oberflächlichsten Epithelien bereits eine lebhafte Vermehrung der Leukozyten. Außerdem liegen zwischen den nekrotischen oberflächlichen Epithelien plumpe gramnegative, teilweise zu zweit gelagerte Stäbchen. Eine Wanderung der Entzündungszellen in das oberflächliche geschädigte Epithel durch die gesunde Basalzellenschicht hindurch ist nicht festzustellen, ebensowenig eine Hyperämie.

Zu 2. Nun sieht man alle Stadien des Vordringens der kurzen, gramnegativen Stäbchen bis an die Basalzellenschicht. Diese quillt auf und wird in ihrem Verband gelockert. Die Stäbchen wandern durch sie hindurch, und man sieht sie zwischen den geschädigten Basalzellen liegen. Ist so dies Hindernis einmal überwunden, so breiten sich die Bakterien rasch aus, und man findet sie dann meist schon weit vorgedrungen bis in die Muscularis mucosae und in die Submucosa hinein, also weit hinter der unter dem Epithel gelegenen entzündlichen Infiltration. Die Entzündungszellen wandern gleichzeitig durch die Breschen der Basalzellenschicht in das Epithel ein und infiltrieren es, soweit die Nekrose reicht.

Zu 3. Mucosa: Ist nun auch die Basalzellenschicht vollständig mitnekrotisiert, so zerfällt das ganze Epithel; die Entzündungszellen durchsetzen es, verlieren dabei aber selbst teilweise ihre Kernfärbung. Nunmehr erst siedeln sich in den oberflächlichen, schon länger nekro-

tischen Schichten auch zahlreiche andere, in der Hauptsache grampositive Stäbchen, sowie Kokken an. Man findet dann dort keine gramnegativen Stäbchen mehr, wie sie oben erwähnt wurden. Diese sind vielmehr in den tieferen Schichten unterhalb der Infiltrationszone sichtbar. Andauernd wandern neue Leukozyten aus den Blutgefäßen und ersetzen die in Zerfall befindlichen und nach dem Epithel abwandernden, so daß die Infiltrationszone deutlich und breit erhalten bleibt. Eine stärkere Ansammlung der Entzündungszellen um die Blutgefäße entsteht nicht. Hingegen sind die Lymphgefäße, auch dort, wo nur geringe Gewebsveränderungen sind, umlagert von Plasmazellen und zum Teil in Zerfall begriffenen Leukozyten. Gegen das benachbarte gesunde Epithel schneiden die nekrotischen und infiltrierten Stellen scharf ab, ohne durch einen etwa besonders ausgebildeten Demarkationswall getrennt zu sein. Hingegen pflanzt sich unter dem gesunden Epithel die entzündliche Zone noch eine ganze Strecke weit fort. Diese flachen Ausläufer zweier benachbarter Infiltrationszonen können zusammenfließen, so daß das in der Mitte zwischen den beiden Schorfen noch vorhandene gesunde Epithel auf beiden Seiten von Nekrose, nach der Tiefe zu von Entzündungszellen begrenzt ist. Bisweilen hat sich das gesunde Epithel in der Umgebung der Schorfe von seiner Unterlage und seiner nekrotischen Nachbarschaft losgelöst und ist zurückgeschnurrt, so daß die subepithelialen Schichten weiter vom Epithel entblößt sind, als die Nekrose reicht. Dann trifft man in den frei liegenden Stellen ebenfalls reichliche Infiltration.

In der Muscularis mucosae finden sich zwischen den Muskelfaserbündeln, gleichsam gliederweise aufgestellt, reichlich Entzündungszellen. Wird nun die oberste Muskelschicht nekrotisch, so wird sie von den darunterliegenden Entzündungszellen infiltriert, und das nächste Glied bildet nunmehr die Grenze des gesunden gegen das nekrotische Gewebe. S o g e h t d i e N e k r o s e s c h i c h t e n w e i s e v o r s i c h. Andererseits aber erstrecken sich in der Nähe der Schorfe entlang den Bindegewebszügen radiär zum Lumen zwischen den Muskelfasern hindurch, mitunter die Lymphgefäße begleitend, dichte Infiltrationszonen. Dadurch erscheint die Muscularis mucosae in einzelne Teile aufgesplittert, die schrittweise der Nekrose verfallen, soweit das Epithel darüber nekrotisch ist. Da finden sich dann auch stets die gramnegativen, kurzen Stäbchen, sodaß man die Nekrose wohl auf sie zurückführen darf. Die Muscularis mucosae erscheint durch diese Infiltration sehr dick.

In der S u b m u c o s a finden sich geringere Schädigungen, nur mäßig viel Infiltrate. Hämorrhagien sind nirgends zu sehen. Die Blutgefäße lassen keine Spasmen erkennen, sie enthalten keine Thromben, wohl aber, besonders die Venen, rote Blutkörperchen. Die gramnegativen kurzen Stäbchen sind auch hier vorhanden. Außerdem enthält die Submucosa reichlich F i b r i n mit Entzündungszellen. Am reichlichsten ist es dort, wo die Bakterien am weitesten vorgedrungen sind. Dabei braucht, wie oben gezeigt, das Epithel erst verhältnismäßig wenig verändert zu sein, wenn nur die Bakterien durch die gelockerte Basalzellenschicht durchdringen konnten. Fibrin findet sich übrigens auch weiter oben und in den Nekrosen, aber in verschwindend kleiner Menge.

Die M u s c u l a r i s p r o p r i a ist ödematös gequollen; einzelne Leukozyten und Plasmazellen liegen in den größeren Bindegewebsstreifen. Auch in der Submucosa, und wo sonst die Nekrose noch nicht begonnen hat, zeigt sich übrigens Ödem.

In zytologischer Hinsicht ist folgendes zu bemerken: Die Infiltrationszonen enthalten überall nur wenig Lymphozyten, und zwar reichlicher große. Verhältnismäßig am reichlichsten sind die Lymphozyten deshalb dort vertreten, wo sich die geringsten Gewebsveränderungen zeigen. Doch finden sie sich überhaupt nur in den oberen Schichten.

In den tieferen Schichten sind massenhaft Plasmazellen, besonders im Bindegewebe der Muscularis mucosae, und da wieder vor allem um die Lymphgefäße. Doch finden sie sich auch sehr reichlich an den nekrotischen Stellen; sie beherrschen im Verein mit Leukozyten das Bild.

Gelapptkernige Leukozyten sind reichlich vorhanden, und zwar sind an den stark veränderten Stellen relativ viel eosinophile, an besser erhaltenen fast nur neutrophile.

Im Bindegewebe der Muscularis mucosae finden sich zahlreiche Mastzellen. Russelsche Körperchen, vorwiegend intrazellulär, liegen vor allem in der Übergangszone von gesundem zu nekrotischem Gewebe. In den oberen Schichten sind sie größer, röter und seltener, an der Grenze gegen die tieferen Schichten kleiner, blasser und reichlicher. Doch können sie auch am Epithel zahlreich sein, wenn offenbar dasselbe eben erst der Nekrose verfiel. Die Zellen, in denen sie sich finden, haben mitunter mehrere oder einen gelappten Kern und sind selbst verhältnismäßig groß.

An Bakterien fanden sich die erwähnten gramnegativen, kurzen Stäbchen überall da, wo die Nekrose vorwärts ging, grampositive Stäbchen und Kokken nur in dem schon länger nekrotischen oberflächlichen Epithel. Außerdem, allerdings nur in einem Schnitt, färbten sich mit Methylenblau Kokkenhaufen in der Submucosa, die in Parallelschnitten weder mit Hämatoxylin noch bei Gramfärbung nachweisbar waren. Da auch jede entzündliche Reaktion fehlte, so darf man sie wohl als Zufallsbefund, wahrscheinlich postmortal hinzugekommen, auffassen.

Was nun die Pathogenese des vorliegenden Prozesses betrifft, so können wir alle einfachen Nekrosen ausschließen. Dahin gehören zunächst Infarkte, toxische, ischämische und hämorrhagische Nekrosen. Bei Verätzungen würden wir außerdem eine bestimmte Lokalisation und jedenfalls ein Mitergriffensein des Pharynx, eventuell auch anamnestische Angaben erwarten dürfen. Dekubitalgeschwüre, von denen Fall 6 eines als Nebenbefund bietet, sind an anderen und zwar typischen Stellen, nämlich hinter dem Ringknorpel, lokalisiert. Auch Ulcera peptica liegen nach Form und histologischem Bild nicht vor.

Wir haben es hier vielmehr mit einem sicher entzündlichen Prozeß zu tun. Darauf weist hin: das schrittweise, geradezu schichtenförmige Vorrücken des Prozesses und die außerordentliche Menge von Plasmazellen und Leukozyten. Stets beginnen die pathologischen Veränderungen, auch im Epithel, mit einer ödematösen Quellung. Dann folgt Hand in Hand Infiltration und Nekrose. Mikroorganismen sehen wir aber nicht bloß oberhalb der entzündlichen Zone, sondern schon tiefer in der Muscularis mucosae und Submucosa. Es ist eine typische nekrotisierende Entzündung, wie sie auch an anderen Organen, z. B. in Darm und Harnblase, bekannt ist.

Aetiologisch können verschiedene Faktoren in Frage kommen. Spezifische Entzündungen: Tuberkulose, Lues, Aktinomykose, liegen dem

histologischen Bilde nach nicht vor. Auch der Nachweis von Soorpilzen, die ja ähnlich tiefgreifende Prozesse verursachen können (M. B. Schmidt) und von Schimmelpilzen, über deren Wirkung im Magen M. Löhlein und H. v. Meyenburg berichten, ist nicht zu erbringen. Gegenüber der Diphtherie ist die Abgrenzung nicht so ganz einfach. Doch sind Diphtheriebazillen nicht nachweisbar, und der Gehalt an Fibrin ist, wenigstens an den nekrotischen Stellen, so minimal, daß man den Gedanken einer Diphtherie wohl fallen lassen muß.

Es kämen also in Betracht: Unspezifische sekundäre Nekrosen, wie man ja auch bei Typhus durch Staphylokokken bewirkte nekrotisierende Ösophagitis beobachtet hat (E. Fraenkel). Für die Dysenterie führt Hart die Befunde von Affektionen der oberen Verdauungswege auf sekundäre Infektion der geschädigten Schleimhaut mit beliebigen Bakterien zurück. Wenn wir nun unseren Fall betrachten, so zeigt der histologische Befund, das Vordringen der Erreger, das Vorhandensein derselben auch in den eben erst geschädigten oberflächlichen Epithelien, daß als Erreger die kurzen, gramnegativen Stäbchen anzusehen sind. Da sie den Ruhrbazillen morphologisch völlig gleichen, so liegt die Vermutung nahe, daß es tatsächlich Ruhrbazillen sind. Unbedingt sicher kann man zwar allein mit dem Mikroskop gerade Ruhrbazillen nicht diagnostizieren; aber unsere Vermutung erhält eine wesentliche Stütze, wenn man die Ösophagusbefunde mit denen typischer Dickdarmruhr vergleicht.

Nicht bloß makroskopisch ergibt sich da eine weitgehende Übereinstimmung. Denn abgesehen davon, daß sich die Bakterien völlig gleichen, finden wir bei beiden jene charakteristische schichtweise Nekrose, wie sie Torinus als typisch für die Ruhr beschreibt. Ferner ist die Zusammensetzung des entzündlichen Gewebes in bezug auf Verteilung und Zellarten bei beiden die gleiche. Auffällig ist auch im Darm die relativ geringe Zahl von Lymphozyten und die Menge der Plasmazellen, die sich besonders um die Lymphgefäße in der Muscularis mucosae gruppieren. Gerade dadurch sowie durch das bei beiden nur in der Submucosa reichlicher vorkommende Fibrin stimmen meine Ösophagusbefunde mit den Dysenterieschilderungen Löhleins gut überein. Drittens finden sich bei beiden zahlreiche wohlerhaltene und in Zerfall begriffene polymorphkernige Leukozyten, besonders um die Lymphgefäße, während sie sich um die Blutgefäße nicht anhäufen. Unter nekrotischem Epithel, wobei ich auch im Darm einzelne ganz von Nekrose und Entzündung umflutete, noch gut erhaltene Epithelreste sah, sind bei beiden die Bakterien weit vorwärts gewandert, bis in die Muscularis mucosae und Submucosa hinein.

Als etwaigen Unterschied möchte ich das völlige Fehlen von Blutungen im Ösophagus anführen, während ich sie im Darm fast regelmäßig fand. Auch war das Ödem der Submucosa im Darm meist größer als im Ösophagus. Dafür aber wäre vielleicht folgende Erklärung möglich: Beim Darm können die Bakterien von den Krypten aus, in denen sie sich festsetzen, langsam toxisch auf das dazwischen liegende gefäßreiche Bindegewebe von beiden Seiten wirken; dabei kommt ihnen noch zustatten, daß das Epithel bloß einschichtig ist und ausgesprochen resorptive Fähigkeit hat. So kann es im Darm zu langsamen toxischen Gefäßschädigungen kommen, die zu Blutungen führen, ehe die Nekrose voll-

endet ist. Beim Ösophagus hingegen fehlen solche Krypten, das Epithel ist mehrschichtig und resorbiert nicht. Deshalb stoßen die Bakterien nur von einer Seite, von oben, auf die subepithelialen Schichten und müssen sich durch die vielen Schichten des intakten Epithels durcharbeiten; erst nach Durchbrechung der Basalzellenschicht können die Toxine an die Gefäße herantreten und entfalten nun auf einmal ihre ganze Wirkung auf die subepithelialen Schichten, ohne daß diese etwa wie im Darm einer langsam toxischen Vorwirkung ausgesetzt gewesen wären. Die Folge ist sofortige völlige Nekrose, auch der Gefäße, bevor sich noch Blutungen ausbilden können. (Im Darm, wo ja mitunter ebenfalls nicht hämorrhagische Ruhrprozesse vorkommen, die meist besonders schwer verlaufen, darf man wohl eine ähnliche plötzliche Wirkung stark toxischer Kräfte infolge zufällig besonders hoher Virulenz der Ruhrbazillen annehmen.) Im Ösophagus also läßt sich das Fehlen der Blutungen restlos aus der anderen Beschaffenheit des Epithels erklären.

Alles in allem ergibt sich somit eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen den Schorfen im Ösophagus und typischen Darmruhrschorfen. Aus dieser Übereinstimmung der histologischen Befunde, der morphologischen Gleichheit der Bakterien und der Tatsache, daß dasselbe Individuum gleichzeitig an einer sicher erwiesenen Darmruhr litt, kann man wohl die Berechtigung für die Schlußfolgerung ableiten, daß die Ösophagusaffektionen nicht bloß unspezifischer Natur sind, sondern wirkliche Ruhrschorfe, hervorgerufen durch Ruhrbazilleninfektion vom Ösophaguslumen aus.

Die anderen Fälle verhalten sich makroskopisch ebenso, und soweit sie histologisch untersucht wurden, auch mikroskopisch; nur waren in einem Falle (Nr. 6) Leukozyten und Fibrin etwas reichlicher vertreten. Man darf also wohl auch sie als Ruhrschorfe ansehen, ganz besonders aber, wenn man bedenkt, wie selten sonst eine nekrotisierende Entzündung des Ösophagus zu finden ist. Nur vereinzelte Fälle bei Scharlach und Diphtherie weist die Literatur auf, und auch am hiesigen Material ist in den seit 1920 auf das ausführlichste geführten Statistiken kein Fall von nekrotisierender Ösophagitis erwähnt. So muß es auffallen, daß sich bei Ruhr dieser Befund so verhältnismäßig oft ergeben hat, nämlich in 4 von 48 Fällen, d. h. in 8,3 Prozent. Auch das gibt Veranlassung, der Ruhr in den anderen Fällen ebenfalls die ätiologische Rolle zuzuschreiben, zumal sonst keinerlei Anhaltspunkte für ein anderes ursächliches Moment bestehen.

Nekrotisierende Gastritis fand sich in unserem Material etwas seltener, nämlich in zwei Fällen, d. h. in 4,2 Prozent. Leider war von diesen kein Material mehr vorhanden, so daß eine eingehende Untersuchung nicht möglich war. Es wäre aber gekünstelt, wenn man diese Magenbefunde anders erklären wollte, zumal sie nach den Sektionsprotokollen das gleiche Bild boten wie die Ösophagusaffektionen und ebenfalls bei gleichzeitiger Darmruhr auftraten. Ich möchte also auch hier eine nekrotisierende Entzündung, hervorgerufen durch Ruhrbazillen, annehmen.

Betrachten wir nun das Resultat der Untersuchungen, so ist es zunächst bemerkenswert, daß auch das Plattenepithel, wie es im Ösophagus vorhanden ist, dem Ruhrbazillus keinen er-

folgreichen Widerstand leisten kann. Man könnte zwar vermuten, daß auch hier die nekrotisierende Entzündung zuerst in einem einschichtigen Zylinderepithel Fuß fassen würde, nämlich in etwaigen Magenschleimhautinseln, um dann von da erst auf das Plattenepithel überzugehen; doch fehlt dafür lokalisatorisch und histologisch jeder Anhalt, vielmehr verfällt das Plattenepithel selbst von Anfang der Entzündung an schrittweise der Nekrose.

Weiterhin dürfen wir in dem Befunde von Ruhrschorfen im Ösophagus eine Stütze für die Anschauung eines oralen Infektionsweges bei Ruhr erblicken. Denn wenn man mit Beneke einen analen Infektionsmodus annehmen wollte, so müßten die Bakterien den ganzen Darmtraktus in entgegengesetzter Richtung durchwandern. Dafür wäre bei der Unbeweglichkeit der Ruhrbazillen ungeheure Antiperistaltik und damit Stuhlverstopfung notwendig, oder ein rasenförmiges Weiterwachsen, dessen Wirkung in Gestalt von Schorfen und Geschwüren eigentlich durch den ganzen Darm zu verfolgen sein müßte. Beides ist hier nicht der Fall. Im Gegenteil fehlen bei drei dieser Fälle sogar Dünndarmaffektionen. Außerdem aber würde die von Scheer untersuchte bakterizide Kraft des Magensaftes, derentwegen ja Beneke die Annahme einer analen Infektion für erforderlich hält, ein Durchdringen der Bakterien bis zum Ösophagus unmöglich machen. Allerdings könnte der Magensaft, wie das bei Ruhr tatsächlich vorkommt, durch die Krankheitsdauer anazid geworden sein. Ganz einfach sind aber jedenfalls die Ösophagusbefunde bei Annahme eines analen Infektionsweges nicht zu deuten; im Gegenteil drängen sie förmlich auf einen oralen Infektionsmodus hin.

Auch die Magenaffektionen erklären sich so am zwanglosesten. Ja, sie sind geeignet, auch den Grund, den man im allgemeinen sonst gegen den oralen Infektionsweg bei Ruhr ins Feld führt, nämlich die bakterizide Magensaftwirkung, und der sich auf Scheers Magensaftversuche stützt, zu entkräften. Was diese letzteren betrifft, so erfolgten sie übrigens in vitro, während beim Lebenden die Ruhrstäbchen in der alkalischen Hülle des Speichels, mitunter sogar umgeben von Speiseteilen, in den Magen gelangen und so der Wirkung des Magensaftes weit weniger ausgesetzt sind. So gedieh denn z. B. auch Paratyphus in Bouillonkultur bei Versuchen Muras trotz Zusetzens von Magensaft ausgezeichnet, während er bei Scheer, der eine Aufschwemmung in Kochsalzlösung verwandte, schon nach zwei Minuten zugrunde ging. Auch Scheers Ruhrbazillen befanden sich in Kochsalzlösung, und man dürfte bei Verwendung anderer Umhüllungsflüssigkeiten vielleicht auch bei Ruhrbazillen ein anderes Ergebnis erzielen als Scheer. Mir scheint nun die Versuchsanordnung Muras den Verhältnissen des lebenden Körpers mehr zu entsprechen als die von Scheer gewählte, und ich glaube deshalb nicht so unbedingt an die bakterizide Kraft des Magensaftes auch in vivo gegenüber den Ruhrbazillen. Ganz besonders spricht aber auch unser Befund von Ruhrschorfen im Magen gegen eine solche, wenn man sich nicht zwingt, gerade bei diesen Fällen eine Achylie vorauszusetzen, für die jedenfalls weder aus der Anamnese noch aus dem Krankenbericht etwas zu entnehmen ist.

So scheinen mir die dargelegten Befunde einen oralen Infektionsweg zu beweisen; aber nicht bloß für diese speziellen Fälle, bei denen

eine andere Erklärung ja direkt gekünstelt wäre, sondern auch ganz allgemein für Ruhr ist der orale Infektionsweg dadurch neu gestützt, weil die Befunde geeignet sind, einen der Haupteinwände gegen ihn zu Fall zu bringen.

Daß im allgemeinen keine Ösophagus- und Magenaffektionen bei Ruhr vorkommen, erklärt sich aus dem kurzen Verweilen der Bazillen in den oberen Verdauungswegen. Warum aber nun gerade bei den angeführten Fällen sich Schorfe an diesen Stellen fanden, läßt sich nicht sicher sagen. Es ist nicht klar, ob die Patienten sich die Infekte an dem oberen Verdauungsapparat schon bei dem ersten Verschlucken der Bakterien, also vor den Darmaffektionen, zuzogen, oder ob sie erst nach Ausbildung der Darmdysenterie vielleicht ihre eigenen Ruhrbazillen vom Anus her zufällig mit der Hand in den Mund brachten, so daß sich die Nekrosen im Ösophagus und Magen erst später ausbildeten. Es wäre das letztere wahrscheinlicher, zumal die Affektionen an den oberen Verdauungswegen überall anscheinend frischeren Datums waren, als die im Darm, und man könnte sich dann folgendes Bild machen: Bei dem ersten Verschlucken der Bakterien ist der Körper in voller Gesundheit, auch das Schlucken geht rasch, so daß die Erreger nicht in der Speiseröhre oder dem Magen haften bleiben. Es entwickelt sich nun eine Darmdysenterie; der Patient bringt dann zufällig seine Ruhrbazillen vom Anus in den Mund oder aber verschluckt neue, von der Außenwelt ihm zufällig zugetragene Ruhrbakterien. Beides kommt gewiß nicht bei jedem Ruhrfall vor. Jetzt aber ist der Patient schon bettlägerig, und auch sonst ist seine Körperkraft schon etwas angegriffen, so daß er auch nicht mehr so rasch schluckt: Nun können die Bazillen sich in den oberen Verdauungswegen festsetzen und dort Schorfe erzeugen. Dabei kommt es nicht darauf an, ob der Patient schon marantisch ist oder nicht, denn in einem der angeführten Fälle war der Kranke in gutem Ernährungszustande.

Zusammenfassung: Bei den im Kriege am hiesigen Institut sezierten 48 Ruhrfällen fanden sich viermal, d. h. in 8,3 Prozent der Fälle, im Ösophagus, und zweimal, d. h. in 4,2 Prozent der Fälle, im Magen mehr oder weniger ausgedehnte Schorfe.

Nach dem makroskopischen, mikroskopischen und bakterioskopischen Bild handelt es sich dabei um nekrotisierende Entzündung, hervorgerufen durch Ruhrbazillen.

Auch Plattenepithel verfällt also der nekrotisierenden Wirkung der Ruhrbazillen, und zwar geht die Nekrose im Ösophagus allmählich und schichtenweise von außen nach der Tiefe zu vor sich. Hämorrhagien traten dabei in unseren Fällen nicht auf.

Diese Befunde lassen den oralen Infektionsweg für Ruhr als den einzig möglichen erscheinen.

Literatur.

1. **Beneke, R.**, Zur Pathogenese, Behandlung und Prophylaxe der epidemischen Ruhr. M. m. W. S. 1277, 1917. 2. **Fraenkel, E.**, Über nekrotisierende Entzündung der Speiseröhre und des Magens im Verlauf des Scharlach und über sogenannte akute, infektiöse Phlegmone des Rachens. Virch. Arch. Bd. 167, S. 92, 1902. 3. **Hart, C.**, Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Ruhr. Med. Kl. S. 488, 1918. 4. **Löhlein, M.**, Über Schimmelmykose des Magens. Virch. Arch. Bd. 227, S. 86, 1920. 5. **Löhlein, M.**, Zur Pathologischen Anatomie der Ruhr.

Med. Kl. 1917. 6. **Löhlein, M.**, Ruhr. In Schjernings „Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/18". Bd. VIII (Patholog. Anatomie), S. 100. 7. **v. Meyenburg, H.**, Über Schimmelpilzerkrankungen der Magenwand. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 23, S. 86, 1920. 8. **Mura, S.**, Azione del succo gastrico sui paratifi A e B. (Morgagni, Archivio 1912, Nr. 9.) Refer. im Zentralbl. f. Bakt. Bd. 56, S. 305, 1913. 9. **Scheer, K.**, Über die keimtötende Wirkung des Magensaftes auf die Bazillen der Typhus-, Coli-, und der Ruhrgruppe. Arch. f. Hyg. Bd. 88, S. 130, 1919. 10. **Schmidt, M. B.**, Über die Lokalisation des Soorpilzes in den Luftwegen und sein Eindringen in das Bindegewebe des Ösophagus. Zieglers Beiträge, Bd. 8, 1890.

(Aus der Klinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke zu Würzburg. Vorstand: Prof. Manasse.)

Zur Kenntnis der kongenitalen Ösophaguszysten.

Von **Dr. Gustav Naumer**, Assistenten der Klinik.

Am 20. Oktober 1922 wurde auf der hiesigen Klinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke ein dreijähriges Mädchen aufgenommen, bei dem sich nach Angabe der Eltern schon kurz nach der Geburt immer eine gewisse Atemnot zeigte. Diese Atembeschwerden, die sich hauptsächlich beim Einatmen bemerkbar machten, haben in den folgenden drei Jahren immer mehr zugenommen, so daß sich die Eltern entschlossen, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Bei der Inspektion des kleinen, in gutem Ernährungszustande sich befindlichen, Kindes fiel ein ziemlich beträchtlicher inspiratorischer Stridor auf, der sich beim Schreien bedeutend verstärkte und auf ein Hindernis im Kehlkopf oder der Trachea hindeutete.

Die digitale Untersuchung ergab im oberen Teile des Ösophagus einen an der vorderen Wand und etwas nach rechts zu sitzenden, etwa kirschgroßen Tumor von prallelastischer Konsistenz. Beim Husten und Pressen kam der Tumor nach oben und konnte bei weit geöffnetem Munde und starkem Hinunterdrücken der Zunge für einen kurzen Moment gesehen werden.

Unter Berückschtigung der Anamnese und der prallelastischen Beschaffenheit der Geschwulst konnte man wohl nicht fehlgehen, wenn man die Diagnose auf eine Zyste im obersten Abschnitt des Ösophagus stellte, durch die der Larynx komprimiert und so die stridoröse Atmung hervorgerufen wurde.

Der Versuch, die Zyste mit einem langen Messer zu spalten, mißlang, da der Tumor immer wieder auswich. Es wurde daher einige Tage später in Äthernarkose die Kiliansche Schwebelaryngoskopie vorgenommen, die jedoch infolge ganz plötzlich einsetzender Asphyxie, die den Luftröhrenschnitt notwendig machte, wieder abgebrochen werden mußte. Am 14. November 1922 erneuter Versuch in Narkose zu schweben. Aber auch dieses Mal trat wieder Asphyxie auf, so daß von einem Eingriff Abstand genommen wurde. Nachdem sich das Kind dann nach wenigen Tagen wieder erholt hatte, wurde die Schwebelaryngoskopie zum dritten Male, nun aber ohne Narkose, angewendet. Jetzt sah man

die Geschwulst in schönster Weise vor sich. Es zeigte sich, daß sie im rechten Sinus piriformis, in Höhe des rechten Aryknorpels, saß, die ganze rechte Kehlkopfhälfte verdeckte dadurch, daß sie weit ins Lumen vorsprang. Die linke Kehlkopfhälfte war vollständig zu überblicken. Nun gelang es auch leicht, die Zyste mit einem langen Messer zu spalten und mit der Schere ein kleines Stückchen aus der Vorderwand zu exzidieren (Prof. Manasse). Aus der Zyste entleerte sich eine gelb-bräunliche, zähe Flüssigkeit.

Die mikroskopische Untersuchung des von oben nach unten in Serienschnitte zerlegten Stückchens läßt auf der dem Ösophaguslumen zugewendeten Seite ein schönes mehrschichtiges Pflasterepithel erkennen, auf das eine breite Schicht, an elastischen Fasern reiches, fibrilläres Bindegewebe folgt, das von zahlreichen Gefäßen und einzelnen Nerven durchsetzt ist. Hier und da sieht man einzelne Bündel glatter und auch quergestreifter Muskulatur eingesprengt. Eine bestimmt angeordnete Schichtung ist nicht zu erkennen. Auffallend sind an einem Ende einzelne, in der Tiefe der Schnitte liegende buchtige, weitverzweigte, mit mehrschichtigem Flimmerepithel ausgekleidete Hohlräume. Sonst ist an der Innenseite der Wand keine Epithelauskleidung mehr zu konstatieren. Nur an dem anderen Ende des Schnittes ist noch ein kurzer, schmälerer Zipfel vorhanden, der außen das mehrschichtige Plattenepithel des Ösophagus und innen ebenfalls eine Lage mehrschichtigen Pflasterepithels aufweist, dazwischen eine ebenso breite Lage fibrillären Bindegewebes.

Der weitere Verlauf der Krankengeschichte wäre dann kurz noch folgender: Das Kind hatte sich von dem Eingriff bald wieder erholt. Am 25. November wurde mit der Entwohnung der Kanüle begonnen, indem zuerst eine halbe, dann eine Stunde lang die Kanüle verstopft wurden. Dabei traten ziemlich starke Hustenanfälle auf und viel zäher Schleim wurde ausgeworfen. Am 27. November war die Atmung bei verstopfter Kanüle ruhig und gleichmäßig und vom 29. November ab wurden die Kanüle dauernd fortgelassen, die Trachealwunde mit steriler Gaze und Heftpflaster verbunden und geschlossen. Die kleine Patientin begann sich allmählich wieder an das Sprechen zu gewöhnen. Die Stimme war hell und klar. Am 5. Dezember war die Trachealwunde fast vollständig geschlossen. Bei der digitalen Untersuchung der obersten Ösophaguspartie war nichts Besonderes mehr zu fühlen. Am 14. Dezember 1922 Entlassung aus der Klinik mit guter Atmung. Nur bei forzierter Inspiration, wie beim Schreien, war noch ein leichtes Ziehen zu bemerken.

Wir haben hier eine jener seltenen Neubildungen im Ösophagus vor uns, von denen in der Literatur etwa 17 Fälle veröffentlicht sind. Die meisten dieser Ösophaguszysten haben während des Lebens keinerlei Erscheinungen gemacht und sind als zufällige Befunde bei Sektionen entdeckt worden. Nur bei vier Fällen, außer dem unsrigen, führten sie zu klinischen Symptomen. So gab im Falle Kraus ein in Höhe der Bifurkation sich befindlicher, eigroßer Tumor an der Vorderwand des Ösophagus bei einem 25jährigen Manne zu Schluckstörungen Anlaß. Im Falle Stoeber führte eine an der Vorder- und linken Seitenwand des Ösophagus sitzende 5:3 cm große, vom unteren Schilddrüsenpol bis 2 cm über die Bifurkation hinausreichende Zyste bei einem ¼jährigen Kinde zur Trachealstenose, indem sie die Trachea nach rechts verschoben und säbelscheidenförmig komprimiert hatte. Auch in den Fällen von Buttenwieser (vier Tage altes Neugeborenes) und Lund (eineinhalbjähriges Mädchen) waren Erscheinungen vorhanden, die auf eine Kehlkopf- bzw. Trachealstenose hindeuteten, wie stridoröse Atmung, Zyanose und Erstickungsanfälle. Im Falle B. hervorgerufen durch eine taubeneigroße, prall gefüllte Zyste, die, wie die Obduktion ergab, an der Vorder- und rechten Seitenwand des Ösophagus in Höhe des ganzen Kehlkopfes und

der zwei obersten Trachealknorpel saß, im Zwischengewebe zwischen Ösophagus und Trachea gelegen, die Hinterwand des Kehlkopfes und der Trachea ins Lumen vorwölbend. Im Falle L. durch einen zystischen Tumor von der Größe des äußeren Gliedes eines Daumens, der das ganze Lumen der Pars laryngea pharyngis und den obersten Teil des Ösophagus ausfüllte und über dem Eingang zum Larynx lag. Mit den beiden letztgenannten Fällen hat nun der unsrige, gerade was die Lokalisation anlangt, sehr große Ähnlichkeit. Was ihn aber von ihnen unterscheidet und ihn besonders bemerkenswert macht, ist das, daß es bei ihm möglich war, durch einen operativen Eingriff die kleine Patientin von ihren Beschwerden zu befreien. Das hing natürlich mit dem relativ günstigen Sitz der Zyste im obersten Abschnitt der Speiseröhre zusammen, nicht zuletzt aber auch mit unserer heutigen vervollkommneten Untersuchungs- und Operationstechnik. Aber immerhin schwierig war der Eingriff trotzdem. Er gelang erst unter Anwendung der K i l i a n schen Schwebe. Das Ideale wäre allerdings gewesen, wenn man die Zyste in toto hätte herausnehmen können. Aber infolge der wiederholt eintretenden Asphyxien des Kindes mußte die Operation so rasch wie möglich zu Ende geführt werden. So waren wir genötgt, uns auf die Spaltung der Zyste und Entleerung des Inhalts sowie auf die Teilexzision der Wandung zu beschränken. Der Erfolg war ja auch so ein guter. Jedoch müssen wir die Prognose vorsichtig stellen und auf ein eventuell eintretendes Rezidiv gefaßt sein.

Was die Histologie dieser Ösophaguszysten anlangt, so findet sich Ausführlicheres darüber bei S t o e b e r und N a k a m u r a. Ich möchte nur bemerken, daß die meisten der bisher beschriebenen Ösophaguszysten mit ein- oder mehrschichtigem Flimmerepithel ausgekleidet waren (v. W y ß, C o e s f e l d, Z a h n, R a u, S t o e b e r usw.). Nur im Falle L u n d fand sich ein mehrschichtiges Pflasterepithel. In unserem Falle konnten wir aus der mikroskopischen Untersuchung des exzidierten Stückchens zu keinem eindeutigen Befund kommen und müssen daher die Frage, ob es sich um eine Flimmer- oder Plattenepithelzyste handelte, offen lassen.

Bezüglich der Genese trifft auch für unseren Fall die allgemeine Ansicht zu, die dahin geht, daß es sich bei diesen Zysten um angeborene Gebilde handelt, die durch eine frühe Abschnürung während der Entwicklung der Speiseröhre entstanden sind.

Literatur.

Brüning-Schwalbe, Path. d. Kindesalters. Bd. 2, 1913. **Buttenwieser**, Beitrag zur Kenntnis der Ösophaguszysten beim Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilkunde. Bd. 32, Heft 5 u. 6. **Coesfeld**, Über Flimmerepithelzysten d. Ösoph. Inaug. Diss. Kiel 1891. **Kern**, Virch. Arch. 201, S. 141. **Kraus**, Erkrankungen d. Mundhöhle u. Speiseröhre. Hdb. v. N o t n a g e l. **Lund**, Ösophaguszyste prominierend in die Pars laryng. pharyng. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde. Bd. 1, Heft 1/2, S. 236, 1922. **Mohr**, Z i e g l e r s Beitr. 45, S. 333, 1909. **Nakamura**, Zysten d. Ösophagus. Zeitschr. f. angewandte Anatomie. 1914. **Pappenheimer**, Proc. of the Neuyork path. Jac. N. S. Val. 13, Nr. 314, 1913. **Rau**, Virch. Arch. 153, S. 26. **v. Skopnili**, Epithelzysten d. Ösophagus Inaug. Diss. München 1907. **Stoeber**, Z i e g l e r s Beitr. 52, S. 512, 1912. **Trespe**, Arbeiten aus d. path. Abt. d. hyg. Inst. Wiesbaden 1901. **v. Wyß**, Virch. Arch. 51, S. 143. **Zahn**, Virch. Arch. 143, S. 171.

Ueber Peritonitis follicularis.

Von **Dr. phil et med. G. Hauser,** Erlangen.

Die Neubildung lymphadenoiden Gewebes in der Form kleiner und kleinster Lymphknötchen bei chronisch-entzündlichen Prozessen ist eine ebenso bekannte als häufige Erscheinung. Es sei nur z. B. an die reichliche Follikelbildung bei manchen Formen des chronischen Magen- und des chronischen Blasenkatarrhs (Gastritis et Cystitis follicularis s. nodularis), sowie in der Umgebung chronischer Geschwüre erinnert. Dagegen dürfte eine solche Neubildung von Lymphknötchen, zumal ein massenhaftes Auftreten solcher, bei chronischer Peritionitis zu den Seltenheiten gehören, ja es scheint fast ein solches bis jetzt überhaupt nicht beobachtet worden zu sein. Es sei daher hier ein Fall mitgeteilt, bei welchem im Verlauf einer chronischen Peritonitis an umfangreichen Stellen des kleinen Beckens eine so massenhafte Neubildung von Lymphknötchen zustande gekommen war, daß fast völlig der Eindruck einer dichten Aussaat miliarer Tuberkel hervorgerufen wurde.

Der Fall betrifft eine 28 jährige Fabrikarbeiterin, welche mit einem schweren Herzfehler behaftet war und bei welcher wegen des starken Aszites nicht nur zahlreiche Punktionen, sondern schließlich auch die Talma-Operation ausgeführt worden waren.

Der Sektionsbefund der Bauchhöhle lautet im Auszug: Bei Eröffnung der Bauchhöhle entleert sich sehr reichliche, trübe, gelbliche, spärliche Fibrinflocken enthaltende seröse Flüssigkeit. Zwerchfellstand rechter unterer Rand der 4., links der 5. Rippe. Das Netz mit der vorderen Bauchwand in ganzer Ausdehnung flächenhaft verwachsen, die Serosa sehr stark sehnig verdickt und getrübt, zum Teil etwas fleckig weiß, dazwischen mit stark injizierten feinen Gefäßnetzen. Auch die Serosa des Mesenteriums in gleicher Weise verändert. Die Serosa in den unteren Abschnitten der Bauchhöhle ebenfalls sehr stark injiziert und im kleinen Becken, namentlich über der Blase stark bräunlichgelb pigmentiert und auf das dichteste mit allerfeinsten, zum Teil fast nur punktförmigen, bis stecknadelkopfgroßen blaßgelblichen Knötchen besetzt, welche oft entlang den Gefäßen eine reihenförmige Anordnung zeigen.

Leber mit dem Zwerchfell teilweise verwachsen, stark vergrößert, derb, die Kapsel stellenweise stark verdickt und weißlich gefärbt. Substanz sehr blutreich, ausgesprochene Muskatnußzeichnung. Gallenblase enthält reichlich dunkle Galle, Schleimhaut ohne Veränderungen.

Milz vergrößert (4: 7: 14), die Kapsel getrübt mit plattenförmigen, fast knorpelähnlichen Verdickungen, Substanz sehr derb, dunkelrot, Trabekel verdickt.

Uterus von normaler Größe, mit der hinteren Blasenwand zum Teil verwachsen. Die Tuben von normaler Stärke, das Ende der rechten Tube in bindegewebige Verwachsungen eingebettet, ebenso der distale Abschnitt der nach hinten umgeschlagenen linken Tube. Die Ovarien klein, Blase zusammengezogen, Schleimhaut blaß.

Bezüglich des übrigen Sektionsbefundes (S. N. 35, 1912) sei auf die Leichendiagnose verwiesen. Diese lautet: Stenose und Insuffizienz der Mitralis, leichte Stenose der Tricuspidalis, starke exzentrische Hypertrophie des ganzen Herzens, leichtes Hydroperikard; braune Lungeninduration, hypostatische Pneumonie beider Unterlappen, leichtes Lungenödem, leichte fibrinöse Pleuritis über beiden unteren Lungen, Verwachsungen der rechten Lunge, leichter Hydrothorax; Stauungshyperämie der bronchialen und peritrachealen Drüsen. Hochgradige Muskatnußleber, schwielige Perihepatitis mit Verwachsungen der Leber; Stauungsinduration der Milz mit schwieliger Perisplenitis und Verwachsungen der Milz; Stauungsinduration der Nieren; ausgedehnte Verwachsung des Netzes mit der vorderen Bauchwand (Talma), perimetritische Verwachsungen, chronische allgemeine Peritonitis mit sehniger Trübung, Pigmentierung und massenhafter Follikelbildung (?) an der Serosa des kleinen Beckens, hochgradiger Ascites chylosus; chronischer Magenkatarrh, Stauungshyperämie und kleine Stauungsblutungen des Dünn- und Dickdarms. Laparotomienarbe, Hyperämie und Ödem der weichen Häute, leichte Hyperämie des Gehirns und der Spongiosa des Schädeldaches. —

Da auch bei genauester Untersuchung der Leiche weder in den Organen noch in einer Lymphdrüse ein tuberkulöser Herd oder eine tuberkulöse Narbe gefunden werden konnten, so wurde schon bei der Sektion mit größter Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf eine Neubildung von Lymphknötchen gestellt. Unterstützt wurde diese Diagnose dadurch, daß selbst die feinsten Knötchen nicht transparent, wie dies bei feinsten miliaren Tuberkeln der Serosa wenigstens teilweise der Fall zu sein pflegt, sondern überall matt und völlig undurchsichtig blaßgelblich erschienen. Immerhin zeigte das Bild eine so außerordentlich große Ähnlichkeit mit einer tuberkulösen Peritonitis, daß die Diagnose mit voller Sicherheit nicht gestellt werden konnte.

Durch die mikroskopische Untersuchung wurde jedoch festgestellt, daß die massenhaften Knötchen tatsächlich ausschließlich von kleinen Lymphknötchen gebildet werden. Sie bestehen aus einem weitmaschigen Netzwerk feinster Bindegewebsfasern, dessen Maschenräume dicht mit Lymphozyten gefüllt sind. Die einzelnen Follikel liegen teils vollständig innerhalb der fibrillaren und elastischen Faserschichten des verdickten Peritoneums, teils reichen sie bis in die obersten Lagen des subserösen Fettgewebes herein. Vereinzelte kleinere Knötchen sind dicht hinter dem Peritoneum völlig im subserösen Zellgewebe gelegen. Die Knötchen liegen so dicht, daß sie in der Peripherie vielfach miteinander verschmelzen. Oft sind sie jedoch auch durch größere Zwischenräume getrennt. Im Innern der Knötchen, namentlich aber an ihrer Basis, finden sich meistens weite Lymphgefäße, welche derartig strotzend mit Lymphozyten angefüllt sind, daß sie wie thrombosiert erscheinen. Das Peritoneum selbst ist mäßig verdickt, die Spalträume sind bald mehr, bald weniger diffus mit Lymphozyten infiltriert. In gleicher Weise verhalten sich die obersten Schichten des subserösen Fettgewebes. Gelapptkernige Leukozyten finden sich nur in spärlicher Zahl. Die kleineren Gefäße und Kapillaren der Serosa und des subserösen Fettgewebes erscheinen stellenweise etwas weiter und stark mit Blut gefüllt. Zwischen den Knötchen finden sich reichlich kleine Häufchen bräunlichgoldener Hämosider-

inkörnchen, selten sieht man solche auch im Innern der Follikel, ebenso werden auch im subserösen Fettgewebe solche Pigmenthäufchen nur vereinzelt angetroffen.

Das hier geschilderte histologische Bild entspricht im wesentlichen vollständig den Veränderungen, wie sie bei einer Cystitis oder Gastritis follicularis (nodularis) beobachtet werden, so daß die Bezeichnung Peritonitis follicularis tatsächlich gerechtfertigt erscheint. Auch hier steht die Follikelbildung jedenfalls in Zusammenhang mit den chronisch-entzündlichen Veränderungen des Peritoneums. Es ist aber unklar, welche spezielle Ursache ihr zugrunde liegt, nachdem doch für gewöhnlich eine solche Follikelbildung bei chronischer Peritonitis nicht vorzukommen scheint. Die starke Pigmenteinlagerung im Peritoneum kann von einer hämorrhagischen Peritonitis herrühren, wahrscheinlicher ist es aber, daß ein vielleicht bei der Talmaoperation entstandener Bluterguß sich im kleinen Becken ansammelte und die Pigmentierung von dessen Rückbildung herrührt. Die Follikelbildung dürfte jedoch zu der Pigmentanhäufung in keiner Beziehung stehen, denn es finden sich weite Strecken mit starker Pigmentanhäufung, aber völlig frei von Follikeln, auch wird im allgemeinen eine solche Follikelbildung z. B. in der Umgebung pigmentierter hämorrhagischer Narben nicht beobachtet.

Der beschriebene Befund ist nicht nur an sich interessant, sondern auch in differentialdiagnostischer Hinsicht nicht ohne Bedeutung. Wäre der Fall mit Tuberkulose verbunden gewesen, so wäre der Veränderung im kleinen Becken vielleicht nicht die erforderliche Beachtung geschenkt, ja von einem weniger erfahrenen Sekanten wäre sie wohl unzweifelhaft als lokalisierte Bauchfelltuberkulose angesprochen worden und es mag vielleicht schon mancher ähnlicher Fall vorgekommen und in seiner wahren Natur verkannt worden sein.

Ueber einen seltenen Fall von partiellem Darmdefekt.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Genese der Darmmißbildungen.

Von **Dr. Franz Seißer,** Assistenzarzt,
ehemals Assistent am Pathologischen Institut Würzburg.
(Aus der Universitäts-Frauenklinik und dem Pathologischen Institut Bonn.
Direktoren: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. v. Franqué
und Prof. Dr. Mönckeberg.)

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Über die angeborenen Atresien und Stenosen im Gebiete des Intestinaltraktus liegt eine recht umfangreiche kasuistische Literatur vor; Kuliga konnte 1903 bereits 185 hierher gehörige Fälle zusammenstellen, während Meusburger 1910 196 zählte und Kermauner 1912 von über 200 solchen Mißbildungen spricht. Damit stimmt überein die Zahl von 227 Fällen, die sich aus der sehr weitausholenden und besonders gründlichen Arbeit Forßners ergeben. Auch in neuerer Zeit sind der Kasuistik noch mehrere Beobachtungen hinzugefügt worden, so die drei von Veszprémi berichteten Bildungsstörungen (1915); die Literatur der allerletzten Jahre läßt sich infolge der durch Krieg und

Nachkriegszeit geschaffenen Verhältnisse leider in dieser Frage nicht mehr vollkommen übersehen. Immerhin ist das zugängliche Material in morphologischer Hinsicht reichhaltig genug; zu bedauern bleibt dabei, daß der größere Teil der beschriebenen Anomalien, vornehmlich der älteren, histologisch gar nicht oder doch nicht ausreichend genau untersucht wurde, mit Rücksicht auf die Erhaltung des seltenen „Sammlungspräparats". So konnte es denn kommen, daß trotz der Menge der Beobachtungen über den wesentlichen Punkt, die Genese all der angeborenen Darmmißbildungen, die verschiedensten und teilweise widersprechendsten Hypothesen ausgesprochen wurden. Kuliga und nach ihm Forßner haben sich der Mühe unterzogen, sie zusammenzustellen, und haben sie kritisch gewürdigt; wir würden also nur klar Gesagtes wiederholen, wenn wir im einzelnen darauf eingehen würden. Im wesentlichen stehen sich zwei große Gruppen von Erklärungsversuchen gegenüber: solche, die einen intrauterin abgelaufenen krankhaften Prozeß als Ursache der gefundenen Darmmißbildung annehmen, und andere, die ihr Verständnis aus entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungen und Untersuchungen zu gewinnen versuchen.

Ich greife aus der erstgenannten Gruppe heraus die Theorie von der fötalen Peritonitis, die ihren Hauptvertreter in Theremin fand, und die von der fötalen Enteritis, die beispielsweise neben anderen Marckwald verfocht, der sogar an der Stelle der beschriebenen Atresie reichliche Kokkenhaufen in der Darmschleimhaut nachweisen konnte; ferner sind hierher zu rechnen die Autoren, die die Ursache der Darmatresie in einer Intussuszeption im intrauterinen Leben sehen, wie Chiari und Veszprémi, sowie die Verfechter der Volvulustheorie (Rokitansky, Küttner). Eine Sonderstellung nehmen die auch hierhergehörigen Fälle ein, wo der Darm durch eine Kompression von außen, sei es nun durch einen intraabdominalen Tumor (Wiederhofer, Schott) oder ein abnorm vergrößertes Nachbarorgan (Kristeller, Hirschsprung und Serr) oder eine außergewöhnliche Gefäßschlingenbildung (Nobiling) abgeschnürt wurde; sie sind durch die makroskopischen Befunde einwandfrei gedeutet, haben also aus unseren Erwägungen auszuscheiden; ihnen kommt natürlich auch keine allgemeine Bedeutung zu.

Die zweite große Gruppe von Autoren gibt — und bei der Umstrittenheit der genannte fötalen Krankheitsprozesse in der Bauchhöhle wohl mit mehr Recht — eine Erklärung der von ihnen beschriebenen Darmmißbildungen als Hemmungen im Verlauf einer an sich normalen Entwicklung. Hier hat Meckel bahnbrechend gewirkt, wenngleich er zu falschen Schlüssen kam. Es wurde dann der persistierende Ductus omphalo-mesentericus (neben anderen vor allem Ahlfeld), amniotische Stränge (Jakoby), Anomalien der mesenterialen Gefäßentwicklung (Wyß) verantwortlich gemacht; schließlich sprachen Tandler, Kreuter und Forßner die Hypothese vom Bestehenbleiben der physiologischen Epithelokklusion als dem ätiologischen Moment aus. Diese Hypothese hat etwas ungemein Bestechendes, wenigstens soweit Atresien und Stenosen im Gebiete des Duodenums in Frage kommen; denn die Untersuchungen Tandlers an normalen Embryonen ergaben tatsächlich, daß in frühen Stadien des Embryonallebens stets größere Teile des Duodenums durch starke Epithelproliferationen vollkommen

verschlossen sind und daß diese Verschlüsse erst im Laufe weiterer Entwicklung sich lösen; dieser Befund wird auch von Broman bestätigt. Anders dagegen verhält es sich mit den mehr kaudalwärts gelegenen Darmabschnitten; hier konnte keiner der Untersucher, weder Tandler noch der sehr exakt zu Werke gehende Forßner, in irgendeiner Zeit des Embryonallebens normalerweise vorhandene Lumenverschlüsse nachweisen, im Gegenteil hebt Forßner hervor, bei all seinen normalen Embryonen eine deutliche Darmlichtung gefunden zu haben. Nun liegt aber nur der kleinere Teil der beobachteten Atresien und Stenosen des Darms im Bereiche des Duodenums, nach Forßner 84 gegenüber 141 im Gebiet des übrigen Darmes; dementsprechend betreffen beispielsweise von den fünf Fällen von Ciechanowski und Glinski zwei das Duodenum, drei tiefere Darmabschnitte, von den drei Fällen von Veszprémi ist einer eine Duodenalatresie, die beiden anderen zeigen Verengerungen des Jejunums bzw. Ileums. Ich halte es nun nicht für angängig, diese absoluten Zahlen in ein Verhältnis zur Länge der verschiedenen Darmabschnitte zu setzen, wie dies Forßner tut, um zu beweisen, daß eben doch im Duodenum, also da, wo wirklich physiologischerweise Epithelokklusionen beobachtet sind, bei weitem die meisten Atresien und Stenosen vorkommen, und daraus zu folgern, daß diese Okklusionen demnach mit Wahrscheinlichkeit die Ursache sämtlicher Darmatresien sein müßten. Ebensowenig kann ich mich der Anschauung Forßners anschließen, daß es „Entwicklungsformen gibt, die auch als normal bezeichnet werden müssen, die aber Variationen sind und deshalb nicht bei jedem Embryo nachgewiesen werden können" und daß wir infolgedessen gerade alle die Jejunum-, Ileum- und Dickdarmverengerungen und -verschlüsse als Hemmungen bei solchen variierenden Entwicklungsformen aufzufassen haben. Eine solche Beweisführung ist sehr angreifbar; Forßner fühlt das wohl auch selbst; denn er schränkt sie unmittelbar danach wieder ein durch die Bemerkung, daß ja ein großer Teil der Dünndarmatresien unmittelbar unterhalb der Flexura duodeno-jejunalis gelegen sei, also genetisch den Duodenalatresien gleichgestellt werden könnte; für einen weiteren Teil von Fällen aber gibt er selbst einen Entstehungsmodus im Sinne Ahlfelds zu, der bei seinem für die Untersuchung besonders günstigen Material als Ursache der Darmabschnürung annahm, daß der für die ersten Embryonalstadien physiologische Nabelbruch durch Zug des persistierenden Ductus vitello-intestinalis bestehen geblieben sei und dann später die sich schließende Nabelpforte die durchtretenden Darmteile abgeschnürt habe.

Ich möchte also die Hypothese von Tandler und Forßner bezüglich der Duodenalatresien für richtig halten; andererseits scheint mir bisher kein ausreichender Beweis dafür erbracht, daß dem Faktor der Epithelokklusion auch für die Verengerungen und Verschlüsse in tiefer gelegenen Darmteilen die ihm von Forßner zugeschriebene entscheidende Bedeutung zukommt. Es drängt sich vielmehr die Ansicht auf, daß sie doch, soweit sie überhaupt durch Entwicklungshemmung bedingt sind, mit weit größerer Wahrscheinlichkeit entsprechend den Anschauungen Ahlfelds oder ähnlich gedeutet werden müssen. Ich bin in der Lage, im Nachstehenden über einen Fall zu berichten, der vielleicht infolge seiner ganz eigenartigen Verhältnisse dazu beitragen kann, die Frage ihrer Klärung näher zu bringen. Er darf in eine Linie mit dem

Fall Ahlfelds gestellt werden, wenngleich er anatomisch wohl noch übersichtlicher ist.

Es handelt sich bei unserer Beobachtung (die klinischen Daten verdanke ich Prof. Dr. Cramer) um das männliche Kind E., das am 30. Dezember 1919 4 Uhr a. m., geboren wurde und am 1. Januar 1920 ad exitum kam. Die Schwangerschaft war am normalen Ende. Die Eltern gaben an, gesund zu sein; die Mutter besitzt zwei Geschwister, die ebenfalls völlig gesund sind; es sind über irgend welche Mißbildungen in der Aszendenz keinerlei positive Angaben zu erhalten, ebensowenig über Lues. Die Mutter war bei der Geburt 31 Jahre alt; sie war nach mehrjähriger Ehe zum erstenmal gravid geworden. Die Wa.-R. war bei ihr unmittelbar nach dem Partus negativ. Sie hat im Jahre 1922 ein zweites vollkommen normales Kind spontan geboren.

Geburtsverlauf spontan. Das Fruchtwasser war ziemlich reichlich, jedoch bestand kein Hydramnion. Die Nabelschnur war von gewöhnlicher Länge, es fiel daran die außerordentlich dicke Whartonsche Sulze auf. Die Plazenta war sehr klein, bot jedoch makroskopisch keinerlei krankhaften Befund. Das Kind war lebensfrisch geboren, schrie kräftig und gab in seinen sonstigen Lebensäußerungen keinen Anlaß zu Bedenken. Nur wurde besonders bemerkt, daß das Abdomen bei der Geburt aufgetrieben war. Am Nachmittag des ersten Lebenstages fanden sich auf der Kopfunterlage reichlich erbrochene Massen von Schleim mit süßlichem Geruch (vernix caseosa). In der folgenden Nacht steigerte sich das Erbrechen, noch mehr am 31. Dezember, als das Kind mehrmals an die Brust angelegt wurde; es machte Saugbewegungen, trank jedoch wenig; nach dem Trinken wurde jedesmal sofort wieder erbrochen. Das Erbrochene war jetzt gallig verfärbt. Deutlich verfallenes Aussehen, geringes Ödem an beiden Händen. Windeln durch Urinentleerung naß und gelblich verfärbt. Keine Mekoniumstühle. Unter zunehmender Schwäche Exitus am 1. Januar 1920.

Die am 3. Januar im Pathologischen Institut der Universität Bonn vorgenommene Autopsie (Dr. Lauche) ergab folgenden Befund: Ziemlich gut genährtes Kind. Bei Eröffnung des Abdomens entleert sich aus der Bauchhöhle etwas blutig fibrinöse Flüssigkeit. Die vorliegenden Darmteile sind mit der Bauchwand verklebt und braunrot verfärbt. Beim Versuch, sie zu lösen, reißen sie ein und es tritt eine große Menge dunkelroten flüssigen Blutes aus. Nachdem die Bauchdecken zurückgeschlagen sind, liegt ein großer, braunroter, mit Blut noch teilweise gefüllter Darmabschnitt vor, der die ganze Bauchhöhle vom Rippenbogen bis zur Symphyse einnimmt; nur oben rechts ist ein Stück Leber und darunter eine nicht verfärbte Darmschlinge sichtbar. Der große vorliegende Darmteil ist am unteren Pol frei beweglich und hauptsächlich in der linken Oberbauchgegend fixiert, so daß er zunächst für den Magen gehalten wird. Weitere Loslösung von der Umgebung, mit der er überall leicht verklebt ist, zeigt aber, daß der Magen unter dem linken Rippenbogen dicht unter das Zwerchfell gedrängt liegt. Er weist etwa im zweiten Drittel der großen Kurvatur eine tiefe Einschnürung auf (Sanduhrmagen). An ihn schließt sich das Duodenum in normalem Verlauf und daran eine etwa 10 cm lange Dünndarmschlinge, die unterhalb des rechten Leberlappens, wie oben erwähnt, sichtbar wird. Der Dünndarm verläuft dann mehr in die Tiefe und beginnt hier etwas derber und braunrot verfärbt zu werden, mit ziemlich scharfer Grenze, die den Eindruck der Stelle einer Achsendrehung macht. Er setzt sich fort in einen, im entleerten Zustand 20 cm langen, Abschnitt, dessen größter Durchmesser 6 cm beträgt und der blind endigt, ebenfalls braunrot ist und keinerlei Tänien oder sonstige Zeichen des Dickdarms trägt. Von dem noch unterbundenen Nabel nehmen ihren Ausgang die Nabelgefäße, die sämtlich deutliche Lumina aufweisen, ferner das ligamentum umbilicale mediale; alle diese Gebilde haben vollkommen normalen Verlauf und normales Aussehen. Ferner zieht vom Nabel aus ein etwa bleistiftdicker Strang in das Körperinnere in Richtung auf die große Kurvatur des Magens hin, der vom Netz eingeschlossen ist. Er setzt sich kontinuierlich in das ziemlich enge Quercolon fort; die weiteren Dickdarmabschnitte: flexura sinistra, colon descendens und sigmoides, sowie das Rektum bieten keinen von der Norm abweichenden Befund. Der After ist offen. Bei Druck auf das Rektum entleert sich grünlich gelber breiiger Inhalt (aus zerfallenen Zellen und Schleim mit etwas Blutbeimengung bestehend). Weiter ziehen vom Nabel aus zur Gegend der radix mesenterii noch mehrere dünne gefäßähnliche Stränge. Außer den beschriebenen sind andere Darmteile nicht aufzufinden.

Die Leber ist nicht vergrößert, weist glatte Oberfläche auf; die Rückseite mit abnormer Lappung. Auf dem Schnitt deutliche Zeichnung, keine Verbreiterung der interazinösen Bindegewebssepten. Die Gallenblase läßt ziemlich helle Galle in mäßiger Menge durchschimmern. Gewicht von Leber und Gallenblase 86 g. Die Milz ist nicht vergrößert, Gewicht 8 g; auch sie weist abnorme Lappung auf; in der Nähe des Hilus finden sich eine stecknadelkopfgroße und zwei hirsekorngroße Nebenmilzen im Bindegewebe. Auf dem Schnitt das Milzgewebe ziemlich steif und fest durch starke Blutfüllung. Beide Nebennieren nicht vergrößert, auf dem Schnitt mit deutlicher Zeichnung, Gewicht der rechten 2,5 g. Die Nieren mit reichlicher fötaler Lappung und Gefäßinjektion, sonst ohne Besonderheiten. Beide Hoden im Leistenkanal, auf dem Schnitt von gewöhnlichem Aussehen, Gewicht zusammen 1,2 g. Thymus nicht besonders groß, zweilappig, 9 g schwer. Am Herzen keine Anomalien, beide Lungen weisen multiple Lappungen auf. Halsorgane ohne bemerkenswerten Befund, die Schilddrüse wiegt 2 g.



Fig. 1. Bauchorgane in situ.

Wenn wir den Gesamtbefund überblicken, findet sich als letzte Todesursache eine akute Peritonitis, wohl hervorgerufen von Darmkeimen, die ihren Weg zum Peritoneum fanden, nachdem die nekrotisch gewordene Wand eines stielgedrehten Darmabschnitts ihnen keinen Einhalt mehr gebieten konnte. Wir sehen als wesentlichstes Ergebnis eine weitgehende Anomalie des Darmkanals, sowie Lappungsmißbildungen von Lungen, Leber und Milz, also von Organen, die entwicklungsgeschichtlich in engster Beziehung zum primitiven Darmsystem stehen.

Ich habe nun, um zu einem Verständnis der formalen Genese zu kommen, den ganzen Intestinaltraktus im Zusammenhang einer genauen, auch mikroskopischen, Untersuchung unterzogen. Über Rachen und Ösophagus ist nichts Wesentliches auszusagen, nirgends ist in letzteren ein Verschluß oder auch nur eine Verengerung des Lumens, abgesehen von den physiologischen Engen, festzustellen. Der Magen bietet größeres Interesse durch die schon oben erwähnte Sanduhrform. Sie kommt auf Fig. 2 ziemlich deutlich zur Anschauung. Der linke größere, sackartig erweiterte Teil ist gefüllt mit milchigem, etwas gallig durchsetzten Inhalt. Seine muskulöse Wand ist schlaff und stark gedehnt, seine Schleimhaut nur mit geringer Längsfaltenbildung; dagegen weist die kontrahierte pars pylorica stark gewulstete Schleimhaut auf. Die Stelle der Einschnürung, die 3,3 cm oberhalb des durch einen muskulösen Ring gut charakterisierten Pylorus liegt, zeigt im mikroskopischen Schnitt mehrere tief in das Lumen hineinragende Ringwülste. Sie bestehen aus submukösem Gewebe, das die Schleimhaut vor sich her ausbuchtet. Die Stelle der am stärksten entwickelten Submukosawulstung entspricht der makroskopisch sichtbaren Inzisur. Die überall gleichmäßig dicke Muskelwand ist hier etwas in das Lumen hineingewölbt. Die van G i e s o n färbung ergibt, daß sich die Wülste intensiv rot färben; elastische Fasern sind darin nicht besonders vermehrt nachzuweisen. Das lig. hepato-gastricum verläuft als eine breite dünne überall gleichmäßig gespannte Platte zur Leber. Das große Netz, das ziemlich reichliche injizierte Gefäße enthält, ist wie gewöhnlich angeheftet und nirgends verwachsen. Auch sonst sind nirgends Verwachsungsstränge von der Außen-

fläche des Magens zu den benachbarten Organen festzustellen. Es handelt sich also wohl nur um einen Pseudo-Sanduhrmagen, um die Fixierung einer agonalen Kontraktion an der Grenze zwischen Korpus und Vestibulum. Das Duodenum überall mit gleichmäßiger Lichtung und Wanddicke. Die Länge des gesamten Dünndarms, vom Pylorus bis zum Ende des erweiterten Blindsacks gemessen, beträgt 56 cm. Der nicht verfärbte obere Jejunumabschnitt hat gut entwickelte Zotten. In seinem Mesenterium einige hyperplastische flache Lymphknoten. Aus der Wand des stielgedrehten Darmteils wurden von verschiedenen Stellen Stücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen, einmal vom Ende des Blindsacks, also dem vermutlichen Abschnürungspunkt, dann aus der ganzen Länge der mesenterialen Anheftungslinie. Überall ergibt sich der gleiche Befund: Anstelle der Schleimhaut eine flache Schicht meist kernlos gewordener Epithelien, mit massenhaften roten Blutkörperchen und Fibrin durchsetzt. Auch in den übrigen Wandschichten breite Blutaustritte, die Gefäße extrem gefüllt, statt der Serosa ein ziemlich dicker Fibrinbelag. In den tiefsten Schichten der Schleimhaut Bakterienhaufen. Mesenterium ebenfalls nekrotisch. Die Schnitte vom Ende des Blindsacks unterscheiden sich in keiner Weise von anderen Stellen der Wand.

Der Dickdarm wird vom Rektum aus eröffnet. Es ergibt sich dabei, daß der oben erwähnte bleistiftdicke Strang, in den das Querkolon übergeht, nichts anderes ist als seine in den Nabel hinein verlaufende Fortsetzung. Die Länge des ganzen Dickdarms vom Anus bis zum Nabel beträgt 28 cm, wovon auf das Rektum 4, auf das Sigmoid 12, auf das absteigende Kolon 5 und auf das Querkolon 7 cm entfallen, sein Umfang im Durchschnitt 2 cm; die dem Nabel benachbarte Partie verjüngt sich nabelwärts. Dieser Teil unterscheidet sich — und zwar bis zu einer Entfernung von etwa 9 cm vom Nabel — schon makroskopisch im Aufbau seiner Wand vom übrigen Dickdarm. Hier ist die Schleimhaut — ähnlich der des kontrahierten Magens — in tiefe Längsfalten gelegt, während sie in den kaudalen Abschnitten mehr glatt und samtartig ist. Dementsprechend ergibt sich auch ein deutlicher Unterschied in den äußeren Wandschichten, die dort vollkommen glatt sind, während hier die Tänienbildung bereits angedeutet ist. Der Übergang von der einen zur anderen Form geschieht ohne scharfe Grenze. Histologisch bieten beide Abschnitte ein vollkommen gleiches Bild: gut entwickelte Muskularis und Submukosa, die Schleimhaut ziemlich zellreich mit reichlichen Drüsen. An verschiedenen Stellen läßt sich fetzige Loslösung der oberen Schichten verfolgen. Die einzelnen Drüsen sind ziemlich kurz und klein und bauen sich auf aus schmalen Zylinderzellen; Becherzellen sind nicht besonders reichlich. In der Schleimhaut Solitärfollikel. Im Lumen wurden von Mösgen, der den Fall zu einer Untersuchung über den Ursprung der Mekonkörperchen benützte, da er hier jeden Einfluß der Galle sicher ausschließen

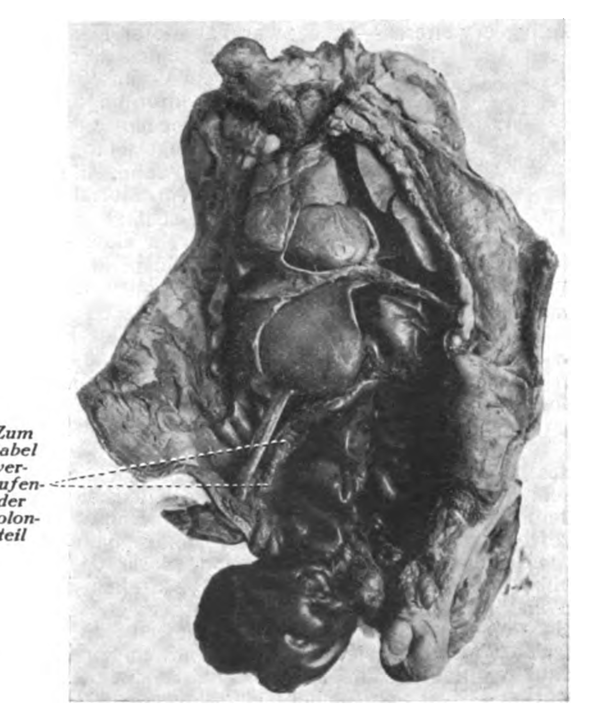


Fig. 2. Verlauf des Dickdarms. Das blindendende Jejunumsstück ist losgelöst.

konnte, neben Detritus homogene, polymorphe, kernlose und ungefärbte Körperchen gefunden, die er als Urformen der Mekonkörperchen ansieht und als eiweißartige Produkte der Epithelien erklärt.

Die Sondierung des Dickdarms durch den Nabel hindurch ergibt, daß der den Nabel durchsetzende Abschnitt zwar verengt, aber doch für eine ziemlich dicke Sonde noch bequem passierbar ist. Diese dringt innerhalb der Nabelschnur etwa 1 cm weit vor, um hier auf Widerstand zu stoßen; es scheint das Dickdarmrohr blind geschlossen. Die Präparation des am Nabel hängenden, etwa 2—3 cm langen Nabelschnurrestes ergibt, daß dem Nabel unmittelbar eine etwa 1 cm lange und etwa 1,5 cm breite unregelmäßig höckerige Pelotte aufsitzt, die in fester Verbindung mit ihm steht und sich von den großen Nabelschnurgefäßen stumpf vollkommen isolieren läßt. Ihre Oberfläche scheint aus derbem Bindegewebe zu bestehen.

Ich habe nun eine Schnittserie durch den ganzen Nabel von seiner peritonealen Fläche bis zum Ende des Nabelschnurrestes gelegt, um exakt feststellen zu können, wie der weitere Verlauf des extraumbilikal gefundenen Darmteils sei; denn es war mir wahrscheinlich, daß der kurze Blindsack das Ende dieses Anteils enthalten müßte. Das Ergebnis der Serie wird aus einem von mir gefertigten Rekonstruktionsmodell kenntlich. Ich habe es in vierfacher Vergrößerung wiedergegeben.

Wir sehen also den Dickdarm sich zunächst nach dem Passieren des Nabels kolbig erweitern — und zwar hat dieser Darmteil etwa dreieckigen Querschnitt. An der einen der drei Kanten (auf der Figur zur besseren Veranschaulichung nach oben gedreht) setzt das Mesenterium an. Wir können hier wohl das primitive Coecum vermuten. Am Ende des erweiterten Sackes liegt eine kleine divertikelartige Ausstülpung der Darmwand, die vielleicht der Anlage des Prozessus vermiformis entspricht. Unweit dieser Ausstülpung schlägt sich das jetzt wieder eng werdende Darmrohr in einem spitzen Winkel um — es ist an dieser Stelle nichts von Klappenbildung festzustellen —, geht dann quer über das primitive Coecum hinweg, biegt im weiteren Verlauf zunächst etwas nabelwärts, dann aber wieder in die entgegengesetzte Richtung — also vom Nabel ab — um, bildet eine Schleife und endet blind unter dem queren Anteil. Die Endigungsstelle liegt unmittelbar an dem Mesocoecumansatz da, wo sich in diesem einige ziemlich große Lymphknoten nebeneinander finden. Histologisch ergibt die Serie folgendes: innerhalb des Nabels verläuft das Dickdarmrohr isoliert von der Umgebung, sein Bau ist derselbe, wie der des Querkolons. Nirgends ist seine Serosa mit dem Gewebe des Nabels verwachsen. Dieser besteht im wesentlichen aus Bindegewebe; nirgends ist darin eine abnorm starke Gewebswucherung festzustellen. Auch die elastischen Fasern sind spärlich. Die großen Nabelgefäße sind noch offen, nur in der Vene an mehreren Stellen frische Thromben. Der Urachusrest enthält in seinem Zentrum teilweise einen soliden Epithelstrang, teilweise noch ein kleines, von mehrschichtigem platten Epithel umgebenes Lumen. Von mesenterialen Gebilden sind auf den Schnitten im Nabel selbst hauptsächlich zwei aus gut gefüllten Gefäßen, Fett- und Bindegewebe und Lymphknoten bestehende stärkere Stränge zu sehen; einer im unmittelbaren Anschluß an das Kolon, wohl Mesokolon, ein zweiter, durch eine Serosabrücke damit in Verbindung stehender, der vor allem eine größere Arterie mit zwei konkomitierenden Venen enthält. Es wäre denkbar, daß es sich hier um die zur Nabelschnur verlaufende Arteria mesenterica superior oder einen Ast derselben handeln könnte. Ein embolischer Verschluß dieser größeren Arterie ist nirgends aufzufinden. Die Dickdarmschleimhaut verändert sich außerhalb des Nabels immer mehr, die Drüsen werden größer und weiter, sie sind teilweise gerade, teilweise zeigen sie basale Schlängelung; wir finden hier zahlreiche Becherzellen. In der Lichtung des weiten Dickdarmstückes ein zusammenhängender Pfropf, der aus Schleim und Schleimhautresten, ja sogar noch ziemlich gut erhaltenen Drüsenteilen besteht. Er enthält jedoch keinerlei Muskel- oder Bindegewebe. Das engere Darmrohr der oben beschriebenen Schlinge unterscheidet sich vom kolbig erweiterten Teil

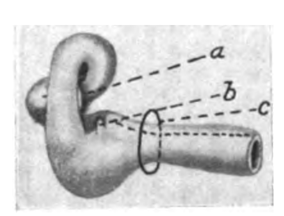


Fig. 3. Verlauf des Darms außerhalb des Nabels. (Rekonstruktionsmodell.) ***a*** **blindes Dünndarmende.** ***b*** **Anlage des proc. vermiformis.** ***c*** **Stelle des äußeren Nabelrings.**

dadurch, daß hier die Drüsen noch länger und weiter werden, etwa doppelt so lang, wie am Anfangsteil des primitiven Coecums. Hier noch mehr Becherzellen. Zotten sind nicht gebildet. Im Lumen nur wenig Schleim und vereinzelte abgestoßene Drüsenreste und Epithelien. Die einzelnen Darmabschnitte scheinen im allgemeinen nicht miteinander verwachsen zu sein, ebensowenig auch mit der sie umgebenden dicken Schicht Whartonscher Sulze. Nur an dem blinden Darmende an der Kreuzungsstelle ist eine deutliche Verwachsung der äußeren Schichten mit der Umgebung, vor allem dem Mesocoecum in der Gegend der beiden erwähnten Lymphfollikel festzustellen. Auffallend sind an mehreren Stellen größere Blutaustritte unter der Serosa des primitiven Coecums und der primitiven Dünndarmschlinge, sowie in den tieferen Schichten des benachbarten Nabelschnurgewebes — wohl Stauungsblutungen.

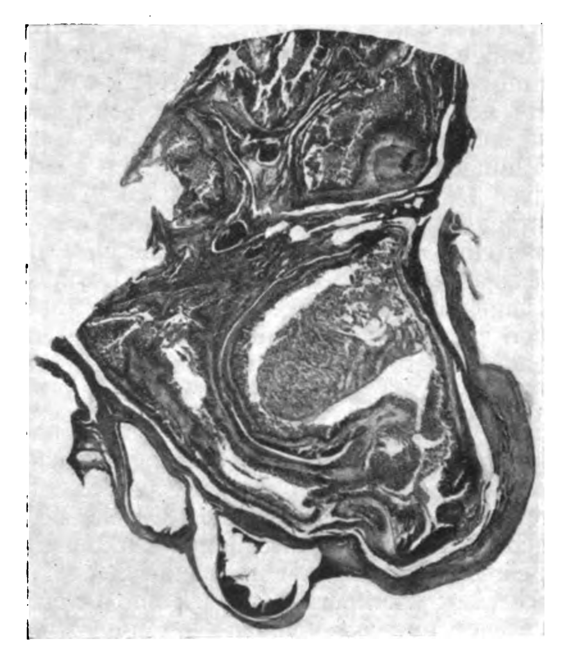


Fig. 4. Querschnitt durch Coecum und Dünndarmteile außerhalb des Nabels. (Vergrößerung 1 : 8)

Ich habe schließlich noch, um vielleicht Anhaltspunkte für die kausale Genese der Mißbildung zu gewinnen, eine Anzahl von Organen mikroskopisch untersucht, jedoch mit wenig greifbarem Erfolg. In Leber und Nieren trübe Schwellung, in der Milz vielleicht etwas Pulpahyperplasie — alles Begleiterscheinungen der sekundären Peritonitis. Lunge lufthaltig, o. B. Weder an der Lungenpleura noch der Kapsel von Leber und Milz sind irgendwelche Anomalien zu entdecken. Von den inkretorischen Organen bieten die Hoden völlig die für Neugeborene charakteristischen Bilder. Die soliden Epithelstränge der „Kanälchen" enthalten Spermatogonien, Sertolische Zellen und ziemlich reichliche Spermatozyten. In der Zwischensubstanz vereinzelte kleinste doppeltbrechende Kriställchen. Die Nebennieren von normaler Struktur, mit einzelnen sternförmigen großen doppeltbrechenden Kristallen in den äußeren und feiner verteilten kleineren in den tieferen Schichten. Der Thymus weist stark entwickelte Rinde auf; die Hassalschen Körperchen sind recht gut ausgebildet. Fett kann in der Rinde nicht nachgewiesen werden. Schilddrüse von gewöhnlichem Aufbau.

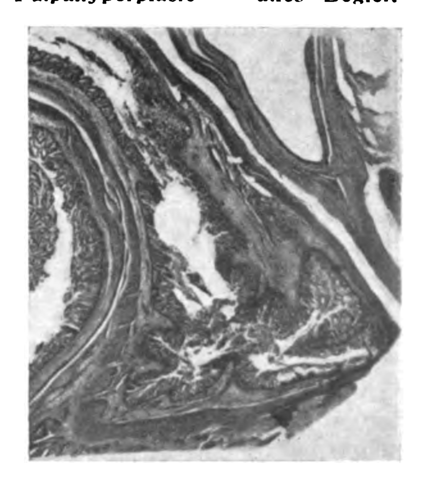


Fig. 5. Ein Dünndarmabschnitt aus Fig. 4. (Vergrößerung 1 : 18)

Ein Überblick über den gesamten Befund zeigt, daß es wohl möglich ist, sich von der Entstehung der beschriebenen Verhältnisse eine klare Vorstellung zu schaffen. Wir wissen, daß physiologischerweise bei der Bildung der ersten Schlinge des primitiven Darmrohrs diese

aus der Leibeshöhle heraus in das Nabelstrangcölom zu liegen kommt. Dies ist schon bei Embryonen von 7,2 mm Länge der Fall (Hammar, Cullen). Der primitive Blinddarm ist als spindelförmige Erweiterung des Darmrohres vorher angelegt, bei einer Embryonenlänge von 6,5 mm (Broman). Er kommt stets in den zur Leibeshöhle zurückführenden Schenkel der ersten Schlinge zu liegen, so daß wir nicht nur den austretenden Schenkel, sondern auch noch den Schlingenscheitel und einen Teil des rücklaufenden Schenkels als primitiven Dünndarm zu werten haben. Dieser Teil macht dann im Nabelstrang ein ziemlich rasches Längenwachstum durch, so daß sich bereits hier ein Konvolut von Dünndarmschlingen ausbildet. Nach Mall wird der ganze im Nabelstrang liegende Darmteil bei Embryonen von 4—5 cm Länge, also in der 8.—9. Woche, sehr rasch in die Leibeshöhle reponiert und zwar rein mechanisch durch den Druck der wachsenden und ihre Lage in der Bauchhöhle verändernden Leber.

Wir müssen also als Zeitpunkt der Entstehung unserer Mißbildung etwa den Anfang des zweiten Embryonalmonats annehmen; denn wir haben hier den im Nabelstrang liegenden Darmteil im Stadium der zweiten Schlingenbildung vorgefunden. Die Trennung vollzog sich an dem Punkt, wo sich die beiden Schenkel der neben dem primitiven Coecum gebildeten Dünndarmschlinge überkreuzen — das geht wohl aus dem Befund mit großer Wahrscheinlichkeit hervor. Nun ist die Frage zu entscheiden: wie kommt es, daß in diesem frühen Stadium eine so weitgehende und zur völligen Kontinuitätstrennung führende Abschnürung des Darmrohres gerade an dieser Stelle erfolgte? Es liegt nahe, sich eine Möglichkeit des Verlaufs so vorzustellen: in dem etwas erweiterten, aber doch noch relativ dünnen Anfangsteil der Nabelschnur engten sich unter den geschilderten Verhältnissen beide Dünndarmstücke gegenseitig ein. Nun muß zu diesen vielleicht physiologischen Verhältnissen ein pathologisches Moment hinzugetreten sein. Ich bin geneigt, dies in einer übermäßig dicken, richtiger gesagt, in einer wenig nachgiebigen und dehnbaren Nabelschnurwand zu suchen, da in der Geburtsgeschichte ausdrücklich auf die besonders dicke Whartonsche Sulze hingewiesen wird. Für diese Unnachgiebigkeit der Wand kann z. B. eine frühembryonale Drehung der Nabelschnur verantwortlich gemacht werden, wie dies Tillmanns für möglich hält. Man könnte dies auslösende Moment auch in einer übermäßig starken Anfüllung der neben der Kreuzungsstelle liegenden Coecalanlage oder mit Ahlfeld in einem Zug des ductus vitello-intestinalis sehen, der ja am Schleifenscheitel ansetzt. Er könnte ebenfalls die Schleifenschenkel aneinander pressen — vorausgesetzt, daß bereits der Gegenzug von der Leibeshöhle her eingesetzt hat. Doch ist ersteres unwahrscheinlich, weil die Dünndarmschlinge in gut dehnbarem Nabelschnursack ohne weiteres ausweichen könnte, letzteres schon darum, weil der Zug nach der Leibeshöhle erst später, wenn schon mehrere Dünndarmschlingen gebildet sind, beginnt. Dann erscheint es auch zweifelhaft, ob das kleine Dotterbläschen wirklich ein ausreichender Fixpunkt für den schrumpfenden und so am Darm ziehenden Dotterblasengang sein kann.

War nun an der Überkreuzungsstelle eine Kompression des abweichenden Dünndarmschenkels durch den anderen gegeben, so brauchte nur der reponierende Zug durch die wachsende Leber einzusetzen, um

im Sinne Forßners die Stenose zu einer vollständigen Kontinuitätstrennung mit Bildung zweier Blindenden zu machen. Nehmen wir als pathologisches Moment die zu dicke, unelastische Nabelschnurwand an, so wird uns auch erklärlich, daß der reponierende Zug den in der Nabelschnur liegenden Darmteil noch im Zweischlingenstadium antraf; die Raumbeengung hinderte die weitere Schlingenbildung. Der kraniale Teil ist dann rasch in der gewöhnlichen Weise in die Leibeshöhle zurückgekehrt, während der kaudale, auf den ein reponierendes Moment nur wenig mehr einwirkte, außerhalb des Nabels liegen blieb. Die Darmteile in der Bauchhöhle haben sich in der Folge normal, wenn auch mit geringerem Längenwachstum weiter entwickelt, während die Entwicklung der im Nabelstrang gebliebenen und in ihrer Größenzunahme beschränkten auch in ihrem histologischen Aufbau gehemmt blieb — vielleicht durch das Fehlen der Sekrete des oberen Darms.

Die Verwachsung des blinden Dünndarmendes mit den Nachbargebilden wäre bei solcher Erklärung als sekundär zu denken. Als zweite Möglichkeit bleibt, daß sie der primäre pathologische Vorgang war, dem dann die Abtrennung durch Zug von der Leibeshöhle her folgte. Die Stieldrehung des Jejunumsacks und die Peritonitis ist zweifellos als extrauterin entstanden aufzufassen.

Es muß zugegeben werden, daß der Befund den Erklärungsversuch nicht ausschließt, die Kontinuitätstrennung des Dünndarms sei doch durch einen zu rasch sich schließenden Nabelring erfolgt, wonach das extraumbilikal gelegene Dünndarmstück sich erst sekundär retrahiert hätte. Dagegen spricht jedoch, daß sich am Gewebe des Nabels selbst histologisch nichts Abnormes nachweisen ließ; auch wäre nicht einzusehen, warum davon nicht ebensosehr der rückführende Schenkel, also der Dickdarm, betroffen werden sollte. Zudem ist ein Nabelverschluß zu Anfang des zweiten Embryonalmonats unwahrscheinlich.

Ich habe mit Absicht den scheinbaren Sanduhrmagen genau untersucht, um ausschließen zu können, daß es sich um multiple Abschnürungsvorgänge im Intestinaltraktus handelt, die in primärer Keimesveränderung ihren Grund haben. Wie weit die multiplen Lappungen in Lungen, Leber und Milz mit der Wachstumshemmung des Darms in Verbindung gebracht werden können, ist nur zu mutmaßen. Diese Anomalien werden nach Schwalbe als übermäßige Sprossenbildungen aufgefaßt. Man könnte an die Möglichkeit denken, daß die unverbrauchte Wachstumsenergie des Darms sich vielleicht in Exzessen an anderer Stelle des gleichen Systems ausgewirkt hat, doch sind derartige Vermutungen reine Spekulation. Für die übermäßige Entwicklung des Nabelschnurgewebes bzw. die primäre Darmschlingenverwachsung, also die letzte Ursache der Mißbildung fehlt uns die Erklärung. Eine Achsendrehung der Nabelschnur könnte durch äußere mechanische Momente bedingt sein.

Es wäre wünschenswert, durch Untersuchungen an größerem Material festzustellen, ob die von uns gefundene Überkreuzung der ersten primitiven Dünndarmschlinge physiologisch ist; in diesem Falle wäre zu verstehen, warum die Dünndarmtresien und -Stenosen, abgesehen vom Duodenum, gerade an zwei Prädilektionsstellen lokalisiert zu sein pflegen, im oberen Jejunum und nahe oberhalb der Bauhinschen Klappe. Wir würden dann, je nach dem Grade des hinzutretenden Agens eine Verengerung, einen Verschluß oder eine völlige Durchtrennung an einer

oder der anderen Stelle oder auch an beiden zugleich, erwarten müssen. Der Einwand, daß sich im physiologischen Nabelbruch später noch eine ganze Anzahl von Dünndarmschlingen und damit auch Überkreuzungen bilden, ist vielleicht nicht schwerwiegend; man kann sich vorstellen, daß diese Schlingenbildung ausbleibt, wenn bereits bei der ersten Überkreuzung eine Abschnürung stattfindet, wie wir das ja auch in unserem Falle beobachteten.

Unser Erklärungsversuch würde auf mehrere der in der Literatur niedergelegten Fälle zwanglos übertragen werden können.

Klinisch ist die beschriebene Mißbildung ohne wesentliche Bedeutung. Wir müssen nach Birnbaum, Lanz (bei Wullstein-Wilms) Neugeborene mit größeren Darmanomalien als nicht lebensfähig ansehen. Es ist zwar bei kleinen Atresien des öfteren die Operation versucht worden, jedoch bis auf einen ganz leichten Fall stets mit negativem Erfolg; bei dem Kinde unserer Beobachtung wäre sie natürlich, da es sich um eine ausgesprochene Entwicklungshemmung handelte, völlig zwecklos gewesen.

Literatur.

1. **Ahlfeld,** Zur Ätiologie der Darmdefekte und der Atresia ani. Arch. f. Gynäk., Bd. 5, 1873. 2. **Aschoff,** Lehrbuch der pathol. Anatomie. Fischer, Jena, 1919. 3. **Birnbaum,** Klinik d. Mißbildungen und kongenitalen Erkrankungen. Springer, Berlin 1909. 4. **Bonnet,** Lehrbuch d. Entwicklungsgeschichte. Parey, Berlin 1907. 5. **Ciechanowski** und **Glinski,** Zur Frage der kongenitalen Dünndarmatresie. V. A., Bd. 196, 1909. 6. **Cullen,** Embryology, Anatomy and Diseases of the umbilicus. Saunders, Philadelphia u. London 1916. 7. **Förster,** Die Mißbildungen des Menschen. Jena 1865. 8. **Forssner,** Die angeborenen Darm- und Ösophagusatresien. Anatom. Heft, Bd. 34, Heft 102. 9. **Kermauner,** Über angeborenen Verschluß des Duodenums. V. A., Bd. 207, 1912. 10. **Koch,** Multiple Hemmungs- und Defektbildungen bei einem neugeborenen Kinde. V. A., Bd. 196, 1909. 11. **Kreuter,** Habilitationsschrift, Erlangen 1905. 12. **Kuliga,** Zur Genese der kongenitalen Dünndarmstenosen und Atresien. Ziegl. Beitr., Bd. 33, 1903. 13. **Marckwaldt,** Ein Fall von Atresia oesophagi, duodeni, recti congenita. Münch. Med. Wochenschr., Bd. 41, pag. 265. 14. **Meckel,** Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1812. 15. **Meusburger,** Ein Fall von Duodenumatresie usw. V. A., Bd. 199, 1910. 16. **Mösgen,** Über die Herkunft der Mekonkörperchen. J. D., Bonn 1920. 17. **Przibram,** Teratologie und Teratogenese. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, H. 25, Springer, Berlin 1920. 18. **Schwalbe,** Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd. 3, Fischer, Jena 1913. 19. **Tandler,** Über die Entwicklung des Duodenums in frühen Embryonalstadien. Anatom. Anzeiger, Bd. 18. 20. **Theremin,** Über kongenitale Okklusion des Dünndarms. Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 8, 1877. 21. **Tillmanns,** Lehrbuch der Speziellen Chirurgie. 22. **Veszprémi,** Einige Fälle von angeborenem Darmverschluß. Ziegl. Beiträge, Bd. 60, 1915. 23. **Wullstein** und **Wilms,** Lehrbuch der Chirurgie, Bd. 3. Fischer, Jena 1918. Weitere Literatur s. bei Kuliga.

Einiges über die Arterienfurchen des Schädeldaches.

Von **H. v. Meyenburg,** Lausanne.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Die pathologische Bedeutung der Arterienfurchen des Schädeldaches ist bisher nur sehr wenig gewürdigt worden. Vor zwei Jahren erschien eine kleine Arbeit von Demel, der den verschiedenen Ausbildungsgrad der Furchen mit Besonderheiten in der Beschaffenheit der Arterienwandung in Zusammenhang bringt und ihre Entstehung im Wesentlichen

auf eine Klopf- oder Hämmerwirkung des Gefäßes auf den Knochen zurückführt. Ähnliche Anschauungen waren früher schon von Franke und R. Fick geäußert worden. Ganz neuerdings haben sich dann Loeschcke und Weinnoldt in größerem Zusammenhange mit der gleichen Frage befaßt und gezeigt, daß die Ausbildung der Sulci mit allgemeineren Problemen der Knochenpathologie eng verknüpft ist. — Da nun der Mann, dem die vorliegende Festschrift gewidmet ist, sich um die Förderung unserer Kenntnisse über die Pathologie des Knochens in ganz hervorragender Weise verdient gemacht hat, so mag ihm Dank und Verehrung durch einen bescheidenen Beitrag zu einem kleinen Teil dieses großen Gebietes dargebracht sein.

In seinen Studien über das Schädelwachstum hat Thoma (Virchows Arch. 219) auch die Frage der Entstehung der Gefäßfurchen angeschnitten und sie mit in den Rahmen seiner allgemeinen Anschauungen gespannt. Er führt dort u. a. aus, daß die durch Hirnwindungen und Gefäße verursachte sog. Druckatrophie des Knochens tatsächlich nicht durch den Druck der Hirnwindungen bzw. Gefäße bewirkt sein kann, da nämlich der Wert dieses Druckes bedeutend geringer ist als der der mittleren mechanischen Beanspruchung des Knochens für die zweiachsige Zugspannung. Der Druck an umschriebener Stelle erzeugt tangientiale Zugspannung und ruft tangientiale Materialspannung hervor, deren Folge dann die sog. „Druckresorption" ist. Thoma betont insbesondere, daß bei der Bildung der Impressionen Resorptionsvorgänge nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bei der Ausbildung sehr tiefer Impressionen können sie allerdings mitwirken, wobei an den mit Resorptionslakunen besetzten Stellen die sekundären Knochenlamellen unter spitzem Winkel endigen. Er gibt ferner eine genaue Beschreibung der Bilder, die entstehen, wenn am Boden von Impressionen die Resorption durch Anbildung neuer Knochenlamellen abgelöst wird. Aus den Untersuchungen von Thoma geht weiter hervor, daß ein solcher Wechsel von Abbau und Anbildung schon am wachsenden Schädel vorkommen kann. — An den Gefäßfurchen des wachsenden Schädels beschreibt Thoma sodann die spitz auslaufende Form der im Bereich der Sulzi verdünnten, parallelen Knochenlamellen der Schädelinnenfläche, die wir unter Umständen auch am Skelett des Erwachsenen sehen können.

Auf die Anschauungen über die Bedeutung der appositionellen und interstitiellen Wachstumsvorgänge am Schädel, die Thoma im Anschluß an die erwähnten Beobachtungen entwickelt, brauchen wir hier umso weniger einzugehen, als unsere eigenen Untersuchungen sich vorwiegend auf den Schädel des Erwachsenen erstreckten, während diejenigen Thomas sich zunächst lediglich auf das wachsende Skelett beziehen.

Über die Wirkung von Druck und Entspannung, insbesondere auf den erwachsenen Schädel haben nun kürzlich Loeschcke und Weinnoldt (Zieglers Beiträge 70.) Untersuchungen veröffentlicht, wobei sie auch auf das Verhalten der Gefäßfurchen an der Schädelinnenfläche kurz eingehen. Sie weisen vor allem die Anschauungen von Franke und R. Fick zurück, daß die Arterien sich gewissermaßen durch eine Klopf- und Hämmerwirkung ein Bett im Knochen bilden, sich gewissermaßen eingraben. Dem Analogieschluß mit dem Hinweis auf die Usur der Wirbelsäule durch ein Aneurysma begegnen sie mit der Bemerkung, daß ja schon die normale Aorta der Wirbelsäule anliege und also an sie

klopfe, ohne daß eine Knochenatrophie eintritt. Es sei eben nicht das Hämmern, sondern der d a u e r n d erhöhte Druck des Aneurysmasackes, der die Usur bewirke. — Eine besondere Tiefe der Art.-Furchen kommt nach L o e s c h c k e und W e i n n o l d t vielmehr auf folgende Weise zustande: Wenn der Druck des Schädelinhaltes auf die Schädelwand verringert ist, erfolgt eine Anbildung neuen Knochengewebes an der Innenfläche der Schädelkappe in Gestalt von mehr oder weniger dicken Lagen von Knochenlamellen, die der Innenfläche parallel verlaufen. Da nun die Artt. durch ihre in den Knochen eindringenden Äste fest an diesen angeheftet sind, so können sie der durch die neuen Lamellen bewirkten Abdrängung der Dura nicht folgen; sie werden vielmehr durch die neuen Knochenlagen immer mehr umwachsen. So bleiben sie tatsächlich an der ursprünglichen Knochenoberfläche liegen, trotzdem sie jetzt dem Knochen eingelagert sind und es so aussieht, als hätten sie sich eingegraben. Daß letzteres aber nicht stattgefunden hat, geht aus dem Fehlen von Resorptionserscheinungen an dem Arterienbett hervor. Ähnliches hat wohl auch O r t h (Diagnostik) im Auge, wenn er bemerkt, daß „die Tiefe der Furchen für die Artt. meningeae . . . . . z. B. durch innere Hyperostosen vergrößert werden könne". Meine eigenen Untersuchungen an den Gefäßfurchen des Schädels, die ich lange vor dem Erscheinen der Arbeit von L o e s c h c k e und W e i n n o l d t (zum Teil gemeinsam mit meinem damaligen Assistenten Dr. G o n i n) begonnen hatte, haben mich zu ganz ähnlichen Schlüssen geführt. Unsere Absicht war zunächst, der Frage nachzugehen, ob sich die Arterien tatsächlich durch Klopfwirkung in den Schädelknochen eingraben, wie dies von F i c k behauptet wird. Dann aber wollten wir uns über die Entstehung der Knochenbrücken klar werden, welche die Sulci nicht so ganz selten auf mehr oder weniger lange Strecken teilweise oder vollkommen überdecken, so daß das Gefäß an solchen Stellen in einem geschlossenen Kanal liegt. Diese Brücken können in gegebenen Fällen auch eine praktische Bedeutung gewinnen, wie weiter unten dargelegt werden soll.

Bestand die Annahme von F i c k zurecht, so war anzunehmen, daß die Gefäßfurchen d a n n eine besondere Tiefe aufweisen würden, wenn bei dem betreffenden Individuum eine Blutdruckerhöhung bestand. So haben wir zunächst bei rund 50 Sektionsfällen, die in keiner Weise ausgewählt waren, die Tiefe der Gefäßfurchen aufgezeichnet, um dann festzustellen, ob diese in irgend einer Art mit dem Blutdruck in Beziehung stand. Eine genaue Messung ist aus praktischen Gründen schwer durchzuführen, und für den verfolgten Zweck konnten wir uns auf eine Abschätzung mit „seicht", „mäßig tief", „tief" und „sehr tief" beschränken. Das Ergebnis dieser Untersuchung war, daß sich Beziehungen zwischen Tiefe der Gefäßbette und Blutdruck nicht nachweisen ließen. Wohl trifft man tiefe und sehr tiefe Furchen in Fällen von schwerer Arteriosklerose und von Schrumpfnieren usw.; aber doch prozentual keineswegs häufiger als da, wo eine Blutdruckerhöhung entweder klinisch nicht nachgewiesen war oder aus dem ganzen Sektionsbefund nicht erschlossen werden konnte. Auch die Berufsarbeit hat nach meinen Nachforschungen keinerlei Einfluß auf die Ausbildung der Sulci.

Es ergab sich hiernach von selbst, daß auf etwaige Zusammenhänge mit bestimmten Krankheiten gefahndet werden mußte. Auch solche stehen indessen nicht in direkter Beziehung damit. Immerhin fand ich

eine besondere Häufung tiefer und sehr tiefer Furchen bei Krankheiten, die eine Kachexie nach sich zu ziehen pflegen, so namentlich chronische Phthise und Karzinom. Wenn dies auch kein starres Gesetz ohne Ausnahme ist, so kann es doch als eine Regel hingestellt werden. Leider war hierbei nicht von vornherein in genügendem Maße auf das Bestehen oder Fehlen einer Hirnatrophie geachtet worden, der ja Loeschcke und Weinnoldt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der tiefen Sulci beimessen. Seitdem aber nach Erscheinen der Arbeit von Loeschcke und Weinnoldt auf diesen Punkt besonders geachtet wurde, fand ich eine völlige Bestätigung dieser Angaben.

Was nun das Vorkommen von — vollkommen oder teilweise — gedeckten Rinnen betrifft, so ließ sich feststellen, daß es im allgemeinen an das Vorhandensein tiefer Furchen gebunden ist. Dabei können verschiedene Verhältnisse bestehen, über die man sicheren Aufschluß aber nur dann bekommt, wenn man von vornherein die Dura vorsichtig mit der Schädelkappe zusammen entfernt hat. Eine vollständige Überdeckung des Sulcus in seiner ganzen Länge habe ich nie gefunden. Meist verläuft die Arterie zunächst in einem mehr oder weniger tiefen Graben, um dann unter einer Knochenbrücke zu verschwinden, aus der sie bald wieder zum Vorschein kommt. Solche Brücken finden sich gelegentlich in der Mehrzahl. In einzelnen Fällen verschwindet das Gefäß aber endgültig unter einer Knochendecke, ohne wieder an der Innenfläche zu erscheinen. Wenn dies gerade an der Stelle einer Gefäßverzweigung der Fall ist, so bleibt der andere Ast gewöhnlich an der Oberfläche bzw. in einem offenen Graben liegen. Solche Befunde sind summarisch schon von Mensa (Morpholog. Jahrburch 46) erwähnt worden. Hinzufügen möchte ich noch, daß in einem Falle die Art. mening. med., in einer ziemlich tiefen Rinne verlaufend, einen Seitenast von beträchtlichem Kaliber in einen ganz geschlossenen Knochenkanal schickte, aus dem dieser nach einem Verlaufe von zirka 2½ cm wieder austrat, um mit dem Hauptast wieder zu einem einzigen Gefäß zu verschmelzen. Während des getrennten Verlaufes lag der Hauptast in einer weniger tiefen Furche über und etwas seitlich von dem Kanal, der den Nebenast umschloß.

Daß die Knochenbrücken den Graben nicht immer vollständig zudecken, sondern öfter nur in Gestalt von Vorsprüngen mehr oder weniger weit über ihn greifen, wurde oben schon angedeutet. Ich möchte hier betonen, daß ich auch solche unvollständigen Überbrückungen ganz vorwiegend in Fällen von tiefen und sehr tiefen Furchen gesehen habe.

Ganz besonders die mikroskopischen Befunde führten uns zu einer Bestätigung der Ansichten von Loeschcke und Weinnoldt; sie sollen daher hier kurz angeführt werden:

In Fällen von seichten oder wenig tiefen Gefäßfurchen (als Beispiel wähle ich den Schädel eines an Sepsis rasch zugrunde gegangenen 32jährigen Mannes) können wir ganz allgemein feststellen, daß die zueinander parallel verlaufenden Knochenlamellen, die die Schädelinnenfläche auskleiden, gewissermaßen in den Sulcus hineingleiten, wobei sie an Dicke abnehmen. Einzelne dieser Lamellen können auch auf eine mehr oder weniger kurze Strecke hin gänzlich unterbrochen sein, ihre Enden laufen dann spitz aus. Irgend welche Resorptionserscheinungen fehlen. Dieser Befund, der sich sehr regelmäßig wiederholt, entspricht durchaus dem von Thoma am wachsenden Schädel erhobenen.

Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse bei den tieferen Furchen. Zunächst können wir, in Übereinstimmung mit L. u. W., feststellen, daß in diesen Fällen die parallelen Lamellen an der Schädelinnenfläche gewöhnlich viel mächtigere Lagen bilden als sonst, worin sich eine Anbildung neuen Knochens äußert.

Nach dem, was wir oben über das Vorkommen tiefer und sehr tiefer Furchen bei konsumierenden Krankheiten sagten, kann dieser Befund durchaus im Sinne von L. u. W. gedeutet werden. In Einklang damit steht auch das Fehlen jeglicher Resorptionserscheinung in dem tiefen Sulci — wenigstens bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Das Querschnittsbild der tiefen Gefäßbette unterscheidet sich nun von dem der seichten insofern, als hier nur ein Teil der zu beiden Seiten des Einschnittes aufgetürmten parallelen Knochenlamellen und zwar nur deren untere Schichten, in den Sulcus einbiegen, um dessen Grund auszukleiden. Es sind dies eben die älteren. Die oberflächlichen dagegen brechen am Furchenrande ab, meist stumpf aufhörend. An diesen oberen Abschnitten der Knochenränder kann man nun gelegentlich unverkennbare Resorptionslakunen sehen, besonders dann, wenn sie steil abfallen. Man darf sich wohl vorstellen, daß das zu einem Aufhängeband der in der Tiefe liegenden Arterie ausgezogene Durablatt an diesen umschriebenen Stellen eine echte Druckatrophie an den Enden der neugebildeten Knochenlamellen erzeugen kann, wenn es durch die neuen Raumverhältnisse an den Rand der Grube angedrückt wird. Mit Sicherheit läßt sich dies aus begreiflichen Gründen am mikroskopischen Schnitt nicht mehr ablesen. Immerhin spricht für diese Annahme, daß die Lakunen stets nur an einer Seite der Gefäßfurche gesehen wurden. Daß die im Grunde der Rinne aufliegende Arterie am oberen Rande keine Knochenatrophie bewirken kann, ist ja klar; denn der in ihr herrschende Druck muß sich wegen des bogenförmigen Verlaufes des Gefäßes als seitlicher Schub, also in der Richtung auf die Knochenunterlage hin, äußern. Wenn aber dieser Atrophie hervorrufen würde, so müßten wir die Spuren davon im Grunde der Furche finden. Gerade an dieser Stelle haben wir aber Resorptionslakunen nie gesehen, also auch nicht in den oben erwähnten Fällen von erhöhtem arteriellen Druck.

Eine Ausnahme hiervon machten nur drei Fälle:

In zweien davon bestand aber eine allgemeine Osteoporose, so daß die Resorption an der betreffenden Stelle nur als Teilerscheinung des Gesamtprozesses zu deuten ist. Im dritten Falle lagen die Verhältnisse etwas weniger klar. Die Resorptionserscheinungen waren hier nicht mehr im Gange, sondern waren abgeklungen und ausgeheilt, insofern hier, wie dies schon Thoma näher beschrieben hat, auf die zackige, durch Knochenauflösung entstandene Linie gegen der Furchengrund hin neue, zu letzterem und zueinander parallele Lamellen aufgekittet waren. Ein gleiches Bild zeigte in diesem Falle aber auch die Schädelinnenfläche außerhalb die Rinnen. Es ist dies das Bild aufeinander folgender Resorption und Knochenneubildung.

Welche besonderen Umstände im vorliegenden Falle diesen Wechsel veranlaßt hatten, ließ sich nicht ergründen, da die Angaben über den Krankheitsverlauf keine Anhaltspunkte lieferten. Mit der Annahme von Schwankungen des intrakraniellen Druckes wird man kaum fehl gehen. Für uns ist aber vor allem die Feststellung wichtig, daß die Zeichen (früherer) Resorption an der ganzen Innenfläche ebenso stark ausgeprägt waren wie am Grunde der Furchen, was eindeutig gegen den Einfluß des arteriellen Druckes bei ihrer Entstehung spricht.

Die mikroskopischen Befunde, die hier etwas ausführlicher wiedergegeben werden mußten, zusammengehalten mit dem, was weiter oben über die Häufung der Fälle mit tiefen Furchen bei konsumierenden Krankheiten gesagt wurde, stützen also meines Erachtens die Auffassung von Loeschcke und Weinnoldt durchaus und sind mit denjenigen von Fick und von Demel nicht in Einklang zu bringen. Wenn Ausnahmen von den beschriebenen Verhältnissen vorkommen, so stehen sie nur in einem scheinbaren Widerspruch hierzu, wie wir später sehen werden. Zuvor müssen wir jedoch die mikroskopischen Befunde bei Knochenbrücken über den Gefäßfurchen kurz erwähnen.

Wir sagten schon, daß solche ganz vorwiegend in Verbindung mit tiefen und sehr tiefen Rinnen vorkommen. Ihre Entstehung läßt sich namentlich bei unvollständiger Überbrückung gut verfolgen. Wir sehen

dann am Querschnitte, daß die parallelen Knochenlagen am Schädelinneren sich von einer Seite her über die Eindellung vorschieben, wobei die innersten, jüngsten Lagen zumeist am weitesten vorgreifen. Das freie Ende der Lamellen ist dann von einer dünnen Schicht neugebildeten Knochens überzogen, der offenbar das „Weiterwachsen" besorgt. Ob dabei die Durafalte, die das Gefäß hält, von der Knochenbrücke schließlich zum Schwund gebracht wird oder ob sie schon vorher atrophiert, konnte ich nicht sicher entscheiden. Wenn die Brücken den Kanal vollständig überdecken, so sind sie aus einer wechselnd dicken Schicht paralleler Lamellen gebildet. Ganz selten findet man schon tertiäre Lamellensysteme als Zeichen davon, daß hier der Knochen schon älteren Datums ist. Doch läßt sich für gewöhnlich nicht etscheiden, ob eine solche Brücke auf gleiche Weise entstanden ist wie die übrigen oder ob nicht das Gefäß hier von vornherein in den Knochen verlagert war. Wir werden noch einen Befund zu besprechen haben, der darauf hinweist, daß letztere Möglichkeit berücksichtigt werden muß.

Die Frage, warum die Knochenbrücken meist nur geringe Längenausdehnung haben, ist — namentlich im Hinblick auf ihre sehr wechselnde Lage — schwer zu beantworten. Möglicherweise ist die Arterie an einzelnen Stellen weniger innig (oder gar nicht?) mit der Dura verbunden, so daß letztere dem vordringenden Knochen weniger Widerstand entgegensetzt als an anderen Orten.

An der Unterseite der Brücken nun, d. h. gegen das eingeschlossene Gefäß zu, kann man gelegentlich Resorptionserscheinungen finden. Offenbar übt die Dura, die ja an beiden Enden des Kanals noch mit der Arterie verbunden ist, auf diese bei der fortschreitenden Abdrängung einen Zug aus, der das Gefäß so an die Brücke drückt, daß an der Unterfläche eine Druckatrophie bewirkt wird.

Auch diese Befunde stehen also im Einklang mit der von L o e s c h c k e und W e i n n o l d t aufgestellten Lehre, daß die Tiefe der Arteriensulci durch Anlagerung neuer Knochensubstanz an der Innenfläche des Schädels bei Abnahme des Innendruckes zunimmt. Ich meine indessen, daß nicht alle besonders tiefen Furchen, vielleicht auch nicht alle Knochenbrücken gleichen Ursprungs sind. Außer der schon oben angeführten Tatsache läßt mich der Befund bei einem anderen Falle glauben, daß manchmal eine besondere Anlage der Gefäße die Ursache für tiefe Furchen und für Brückenbildung abgeben kann. Leider fehlen mir allerdings gerade hier die bei der Sektion gemachten Aufzeichnungen. Wir fanden eine ganz besonders tiefe Rinne, die reichlich bis zur Hälfte des 4—5 mm dicken Schädels sich eingräbt. In der Furche liegen auf einigen mikroskopischen Schnitten zwei etwas gleich starke Arterienäste übereinander. Es fiel nun sofort auf, daß hier, im Gegensatz zu den anderen Fällen, die Zeichen von Anbildung neuer Knochensubstanz am Schädelinnern fehlten. Die ziemlich dünne Tabula interna war vorwiegend aus tertiären Lamellensystemen gebildet. An a l l e n Teilen des Knochens bestand eine ziemlich lebhafte Resorption mit Lakunenbildung, wohl als Teilerscheinung einer Osteoporose. Sie war am Grunde der Rinne durchaus nicht stärker als an anderen Stellen. Weitere, in geringem Abstand von den ersten angelegte Schnitte zeigten nun, daß die Furche bald durch eine dünne Knochenspange in zwei Stockwerke geteilt wurde, eine oberflächliche, mäßig tiefe Grube und einen tieferen, ganz geschlossenen Kanal. In

beiden lag je ein Arterienast. Auch die Scheidewand zeigt beiderseits starke Resorption. Es ist nun zwar gewiß nicht angängig, aus dem örtlichen Nebeneinander ohne weiteres auf eine zeitliche Folge zu schließen, im gegebenen Falle aber wird man in der Annahme kaum fehl greifen, daß hier auf eine Strecke weit eine Einschmelzung der die beiden Arterienäste trennenden Scheidewand stattgefunden hat, woraus sich dann der einheitliche, besonders tiefe Sulcus ergab. Der ganze Befund am Schädelknochen läßt nun andererseits die Ansicht kaum zu, daß diese Knochenplatte auf die gleiche Weise entstanden sei, wie in den übrigen Fällen. Vielmehr wird man zu der Anschauung gedrängt, daß hier eine Besonderheit in der ersten Anlage der Art. meningea den einen der beiden Äste von vornherein in die Tiefe des Knochens verlegt hat. Daß solches vorkommt, hat schon Mensa angeführt. Und wenn auch unter meinen eigenen Beobachtungen nur ein einziger derartiger Fall sich findet, so darf man doch vermuten, daß die Knochenbrücken über den Gefäßfurchen nicht sämtlich aus Anlagerung neuer Knochenlamellen an der Schädelinnenfläche bei Abnahme des inneren Druckes entstehen, sondern daß sie gelegentlich schon in der Anlage begründet sind — eine Anschauung, die durch den gelegentlichen Befund tertiärer Knochenlamellen in diesen Brücken noch gestützt wird.

Demel, der sich vor kurzem mit ähnlichen Fragen beschäftigte, nimmt an, daß die Tiefe der Sulci mit dem Ausbildungsgrad der elastischen Elemente der Art. meningea in Zusammenhang stehe, wenn er sich auch etwas vorsichtig ausdrückt. Bei tiefen Furchen sollen „die der Elastica ext. entsprechenden elastischen Elemente schwächer entwickelt sein als in Fällen mit kaum angedeuteten Sulci". Das „Hämmern" der Gefäße würde bei schwacher Elastica stärker auf den Knochen wirken.

Diesen Punkt konnte ich bisher nicht nachprüfen. Er stände mit den entwickelten Anschauungen zunächst im Widerspruche. Sollte er sich indessen bestätigen, so wäre zu erwägen, ob die Zusammenhänge nicht tatsächlich wesentlich komplizierter liegen. Es wäre zu untersuchen, ob nicht die Unterentwicklung des elastischen Gewebes der Meningealartt. nur eine Teilerscheinung einer Hypoplasie der Arterien auch weiterer Gebiete ist, insbesondere, ob nicht gleichzeitig Hypoplasie der Hirnarterien besteht, die etwa zu Hirnatrophie disponieren könnte. Dieser Gedankengang ergibt sich einerseits aus den bekannten Untersuchungen von Binswanger und Schaxel über die Hypoplasie der Hirnarterien bei konstitutionellen Psychosen, worunter auch Idiotie mit Epilepsie, und andererseits aus der kürzlich von Ganter festgestellten Tatsache, daß dicke Schädeldächer gerade bei Epilepsie besonders häufig sind, und zwar schon bei jugendlichen Epileptischen. Über diese Zusammenhänge sind aber natürlich noch Untersuchungen notwendig.

Demels Untersuchungen gingen aus von der Beobachtung eines Falles besonders tiefer Gefäßfurchen mit zum Teil überhängenden Rändern, was der Verfasser auffallenderweise als ein „seltenes Vorkommen" bezeichnet, während ich vollkommene oder unvollkommene Brücken in etwa 20 Prozent der Fälle feststellen konnte. Am Schlusse seiner Arbeit deutet Demel an, daß besonders tiefe Furchen am Schädel auch einmal praktische Bedeutung erlangen könnten, indem 1. bei solchen Individuen die Gefahr der Verletzung der Gefäße auch bei Einwirkung geringer Insulte gegeben sein könne (epidurales Hämatom) und 2. indem bei

chirurgischen Eingriffen sich Komplikationen ergeben könnten. Den ersteren Punkt berührt auch Kaufmann, der in seinem Lehrbuch schreibt, daß bei bestehender Arteriosklerose die Gefäße infolge Schädeltrauma auch ohne Knochenbruch einreißen können, wenn sie in besonders tiefe Furchen eingebettet seien. Besondere Beobachtungen dieser Art sind allerdings nicht angeführt.

Daß jedoch das Studium dieser Brücken an den Gefäßfurchen nicht lediglich theoretisches Interesse im Zusammenhange mit besonderen Fragen der Knochenpathologie verdient, sondern daß in der Tat solche Besonderheiten direkt praktische Bedeutung gewinnen können, mag eine eigene Beobachtung zeigen, die den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen bildete und die hier noch kurz mitgeteilt sei:

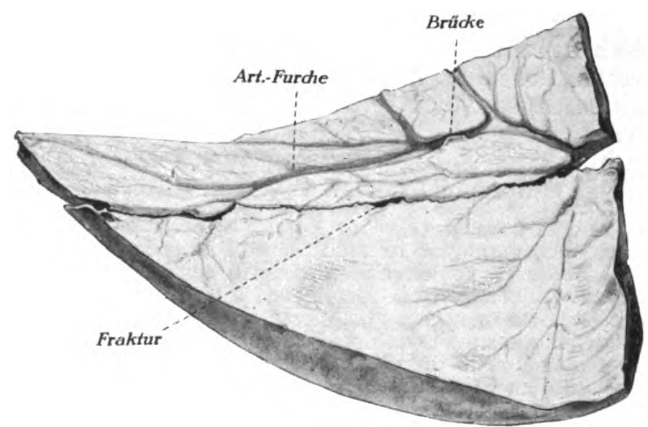
Ein 60jähriger, im übrigen gesunder Mann, der bei den Vorbereitungen für ein Fest behilflich war, verunglückte dadurch, daß ihm ein zur Ausschmückung des Saales verwendeter Ast aus etwa 5 m Höhe auf den Kopf fiel und die Gegend des rechten Seitenwandbeines traf. Der Mann wurde alsbald bewußtlos. Bei seiner Aufnahme ins Krankenhaus wurden Erscheinungen festgestellt, die an eine Blutung im Schädelinnern hinwiesen, doch wurde von einem Eingriffe abgesehen. Etwa 8 Stunden später (10—11 Stunden nach dem Unfalle) erfolgte der Tod unter Symptomen zunehmenden Hirndruckes.

Bei der Schädelsektion fand ich eine von der Basis ziemlich genau senkrecht aufsteigende, leicht gezackte Bruchlinie im rechten Parietale. Der vor der Fraktur liegende Teil der Schädelkappe war gegenüber dem hinteren um den Bruchteil eines Millimeters nach innen verschoben. Bei der Wegnahme des Schädeldaches das typische Bild eines epiduralen, rechtsseitigen Hämatomes mit Verdrängung der Dura und des Gehirnes nach rechts, unter merklicher Abflachung der rechten Hemisphäre. Der Blutkuchen war bis zu 2 cm dick; außerdem etwas flüssiges Blut. Auffallend war nun, daß nach Entfernung des Blutgerinnsels zunächst keinerlei Verletzung der harten Hirnhaut gefunden werden konnte, ebensowenig war ein größeres Gefäß etwa in der Gegend der Basis verletzt. Erst ein genaues Absuchen des ganzen Verlaufes der Art. mening. med. ließ die Quelle der massigen Blutung entdecken. An ihrem aufsteigenden Aste, 5 mm nach Abgabe des rückwärtigen Hauptastes bemerkte man eine knapp 2 mm lange und etwa 1 mm breite Öffnung mit unscharfen Rändern, an der ein kleinstes Blutgerinnsel haftete. Am vorderen Umfange dieses Loches war ein an drei Seiten losgetrenntes Läppchen der Arterienwand befestigt, das sich auf die Öffnung zurückklappen ließ, wobei es diese genau zudeckte. Zeichen schwerer Arteriosklerose bestanden nicht.

Da, wie gesagt, die Dura weder an dieser Stelle, noch sonst ein- oder durchgerissen war, wurde zunächst an eine Verletzung des Gefäßes durch eine Zacke des Knochenbruches gedacht, doch zeigte eine eingehendere Besichtigung der Schädelkappe, daß die Gefäßwunde auf andere Weise entstanden sein mußte. Denn die Bruchlinie verlief an der in Frage kommenden Stelle in einen Abstand von 10—12 mm vor der Gefäßfurche, die sie überhaupt nur an zwei ziemlich weit entfernt liegenden Orten kreuzte. Hingegen findet man, daß die Gefäßrinne an der dem Riß in der Arterie genau entsprechenden Stelle zum großen Teil von einer unvollkommenen Knochenbrücke überdeckt wird, die von vorn nach hinten übergreift. Die beigegebene, halb schematische Zeichnung eines Ausschnittes der Schädelkappe macht eine eingehendere Beschreibung überflüssig. (S. Abb.)

Es besteht wohl kaum ein Zweifel, daß dieser Knochenvorsprung die Arterie verletzt hat. Man darf sich den Vorgang folgendermaßen vorstellen: Durch das Auffallen des Astes wurde der Knochen gebrochen und gleichzeitig das vor der Bruchlinie liegende Knochenstück nach innen gedrückt. Dieser Bewegung mußte die Dura folgen, wobei die Arterie aus der Rinne gezerrt wurde. Diese Zerrung erfolgte natürlich mit großer Heftigkeit, und der Knochenvorsprung, der sich der Bewegung entgegenstemmte, konnte so das Gefäß einreißen.

Bei der verhältnismäßig großen Häufigkeit der Schädelbrüche ist es eigentlich auffallend, daß eine derartige Beobachtung bisher noch nicht gemacht oder jedenfalls, soweit ich sehe, nicht beschrieben worden ist. Selbst in dem neuen, sehr umfang- und inhaltsreichen Werke von Duret „Traumatismes cranio-cérébraux“ (Paris 1919), das sehr viel eigene und



fremde Kasuistik anführt, habe ich einen gleichen Fall nicht erwähnt gefunden. Duret beschreibt zwar eingehend die verschiedenen Mechanismen, die ein „Décollement“ der Dura bewirken und damit das Auftreten eines epiduralen Hämatoms verursachen können, er erwähnt dabei auch Fälle ohne Durazerreißung; er führt auch z. B. an, daß einmal in dem durch den Trepan herausgeschnittenen Knochenstück ein Arteriensulcus verlief. Einer weiteren Beachtung wird dieser aber sonst nicht gewürdigt.

Daß, wie schon Demel bemerkt, je nach Umständen die Knochenbrücken bei chirurgischen Eingriffen eine recht unliebsame Lage schaffen könnten, ist leicht einzusehen. Es schien mir jedenfalls der Mühe wert, einmal an Hand eines gegebenen Falles auf ihre mögliche praktische Bedeutung hinzuweisen.

Ueber die akute Osteomyelitis des Gesichtsschädels bei akuten Nebenhöhleneiterungen.

Von **Paul Manasse.**

(Aus der Klinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke zu Würzburg.)

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Die akuten Entzündungen der Nasennebenhöhlen stellen eine sehr häufige Komplikation verschiedener Arten von Infektionskrankheiten, besonders der Grippe, dar und werden gemeinhin als eine harmlose Erkrankung angesehen, insofern, als sie in der Regel ohne jeden operativen Eingriff zur Heilung kommen. Doch gibt es auch andere Fälle, welche einen außerordentlich schweren Verlauf zeigen, insofern, als der entzündliche Prozeß nicht, wie in der Mehrzahl der Fälle, auf die Schleimhaut

beschränkt bleibt, sondern sich auf Periost und Knochen fortsetzt. Diese Fälle von akuter Osteomyelitis sind mit Recht sehr gefürchtet, nicht nur, weil sie durch die Knochenerkrankung als solche zum letalen Ausgang führen, sondern auch deshalb, weil sie recht unangenehme Sekundärerkrankungen an der Orbita und dem Intrakranium hervorrufen können. Klinisch sind diese Fälle, wenn auch nicht häufig, so doch in größerer Anzahl in letzter Zeit beschrieben worden. Anatomisch scheint mir die Forschung etwas vernachlässigt zu sein; es ist deshalb vielleicht von Interesse, hier über das Ergebnis einiger mikroskopischer Untersuchungen zu berichten, welche an derartigen durch akute Sinuitis induzierten Osteomyelitiden angestellt wurden.

Fall 1. W. German, 13 Jahre. Aus der sehr komplizierten Krankengeschichte sei nur folgendes hervorgehoben: Aufnahme 24. August 1921. Seit 3 Tagen bettlägerig, Grippe, starke Kopfschmerzen, Schwellung der linken Stirnhälfte, 40,1 T. Stat.: Großer Abszeß über der Stirn, besonders links, Augen fest verschlossen, schwere Allgemeinstörungen. Operation zeigte doppelseitige Stirn- und Siebbeinhöhleneiterung, Orbitalphlegmone, äußere Knochenwand intakt, nur feine Blut- und Eiterpunkte an der Oberfläche. Ebenso sah das ganze Stirnbein aus. Breite Eröffnung der genannten Nebenhöhlen; Freilegung der vorderen Schädelgrube zuerst links, dann rechts, deckte einen großen beiderseitigen extraduralen Abszeß auf, auch der Sinus longitudinalis von Eiter umspült. Breite Resektion beider Stirnbeine. Die ganze Wunde wird offen gelassen. 2 Tage später Entfieberung.

9. September. Patient steht auf, Allgemeinbefinden gut. Verlegung der Hautlappen über die große Durafläche. Der weitere Verlauf war günstig, während der ambulanten Nachbehandlung stießen sich noch mehrfach kleine Sequester ab, dann trat aber völlige Vernarbung ein.

Mikroskopische Untersuchung: Die vordere Wand der Stirnhöhle zeigt auch mikroskopisch keine größeren Defekte im Knochen, aber im Innern sehr starke Veränderungen. Hier waren fast die sämtlichen Gefäßkanäle prall gefüllt mit Rundzellen bzw. Eiterkörperchen, oft so stark, daß die Gefäßlumina kaum noch oder gar nicht mehr zu erkennen waren. Stellenweise waren die Kanäle stark erweitert, dann sah man am Rand einen Kranz von Osteoklasten in Howshipschen Lakunen, welcher sich eng an das rundzellenhaltige perivaskuläre Gewebe anschloß. Ebenso verhielten sich die Markräume: diese zeigten gelegentlich eine beträchtliche Erweiterung. Zweifellos war hier ein großer Teil des Knochens schon eingeschmolzen und durch Granulationsgewebe mit schönem Osteoklastensaum ersetzt. Diese Knochendefekte reichten an der Innenfläche der Vorderwand bis an die Oberfläche, so daß die letztere hier Gruben und Einschnitte zeigte. Knochenneubildung ließ sich im Innern des Knochens nirgends nachweisen. Die Hinterwand der Stirnhöhle und die übrigen resezierten Stirnbeinteile zeigten ganz ähnliche Veränderungen: auch hier keine makroskopischen sichtbaren Defekte, Gefäße und Markräume gefüllt mit Rundzellen, an den Rändern derselben Howshipsche Lakunen mit Osteoklastensäumen, die sich auf die durale Fläche fortsetzten. Auch hier nichts von Osteoid oder Osteoblasten. Spärlich sah man nun innerhalb der Knochendefekte kleine Sequester liegen, teils in Granulationsgewebe, teils in flüssigem Material, Eiter und Blut, suspendiert. Diese Knochenbälkchen waren zum Teil völlig kernlos, stark gefasert und hatten eine rauhe Oberfläche.

Das Periost war zum größten Teile abgelöst und gelangte deshalb nicht zur Untersuchung; an den wenigen Stellen, an denen es noch dem Knochen aufsaß, war es sehr stark mit Rundzellen infiltriert und ging dann kontinuierlich in einen Gefäßkanal über.

Die Schleimhaut war sehr stark verdickt, hatte intaktes zylindrisches Epithel und war sehr stark von Rundzellen durchsetzt, auch waren die Bindegewebsfasern stellenweise durch feinkörnige Massen und reichliche rote Blutkörperchen auseinander gedrängt. Einzelne Knochenteile waren zusammen mit Schleimhaut und Periost herausgemeißelt, so daß alle drei Schichten zusammen untersucht werden konnten: da zeigten sich an der Schleimhaut die gleichen Veränderungen wie an den isolierten Teilen geschildert, besonders reichlich waren hier herdweise auftretende Blutungen in der Submukosa zu konstatieren, das Periost

zeigte hier aber viel weniger Rundzelleninfiltration, dagegen eine ganz beträchtliche Knochenneubildung. Man sah hier oft eine ganze Osteoblastentapete mit deutlichem Osteoidlager, ja sogar an einzelnen Stellen baumartige Verzweigungen von Osteoidgewebe, besetzt mit Osteoblasten, welche von der knöchernen Wand aus sich in die Weichteile erstreckten. Der alte Knochen zeigte an diesen Stellen sowohl an der Oberfläche, wie in den Markräumen und Gefäßkanälen gar keine Einschmelzungserscheinungen, dagegen überall an den Hohlraumwänden feine Osteoblastensäume mit osteoider Schicht.

Fall 2. Frau F., 51 Jahre alt. Seit 3½ Wochen nach Grippe, Anschwellung der linken Gesichtshälfte und Ausfluß aus der linken Nase mit starken Schmerzen, Zahnextraktion brachte keinen Erfolg.

Stat. präs. Linke Wange angeschwollen. Rhinoskopisch: rechte Nase normal, links eitriges Sekret, Vorwölbung der lateralen und unteren Wand, Probepunktion der linken Kieferhöhle ergibt trübes Sekret. Radikaloperation nach Caldwell-Luc: vordere Wand stark vaskularisiert, Höhle mit Eiter und polypöser Schleimhaut gefüllt, mediale Wand etwas brüchig, alles, was am Knochen verdächtig ist, wird entfernt, ebenso die erkrankte Schleimhaut. Heilung nach 3 Wochen.

Mikroskopische Untersuchung: a) Schleimhaut enorm verdickt, ungefähr um das 20—40fache, Epithel fast überall intakt, als schönes hohes zylindrisches Epithel, stellenweise mit deutlichem Flimmersaum, an einzelnen Stellen besteht das Epithel aus flachen Zellen, alle haben einen gut färbbaren Kern. Darunter folgt nur an wenigen Stellen eine deutliche Glasmembran, meist folgt auf das Epithel die stark veränderte Bindegewebsschicht. Sie ist durchsetzt von einer großen Anzahl von Rundzellen, welche meist regellos zwischen den Fasern liegen, selten zu kleinen knotigen Zellansammlungen gruppiert sind. Die Zellen sind teils kleine einkernige Lymphozyten, teils größere gelapptkernige Elemente, welche oft ein stark gedunsenes Protoplasma zeigen. Darauf folgt periostwärts eine viel zellärmere Schicht, welche außerordentlich stark ödematös ist. Große Ansammlungen feinkörniger oder hyoliner geronnener Massen liegen zwischen den Bindegewebsfasern, welche dadurch stark auseinander gedrängt sind. Diese Schicht zeigt keine scharfe Abgrenzung gegen das Periost. An anderen Stellen, besonders an den unten zu besprechenden fistulösen Partien, sind viel schwerere Veränderungen, Defektbildung, Granulationsgewebe usw. zu beobachten. (S. u.) b) der Knochen zeigt stellenweise ganz normale Verhältnisse, an anderen Stellen aber, besonders an der medialen Wand, ist er sehr stark verändert. Schon die kleinen Gefäßkanäle zeigen stellenweise eine starke Anfüllung mit Rundzellen, noch mehr aber die richtigen Markräume. Diese sind oft so gestopft voll mit Rundzellen, daß Bindegewebe und Gefäße von ihnen verdeckt sind. Auch die Knochensubstanz ist hier sehr stark erkrankt. Die Wand der Gefäß- und Markräume ist meist sehr uneben, buchtig, ausgezähnt. In den Vertiefungen sieht man dann reichlich Rundzellen und Osteoklasten, letztere oft in sehr großer Anzahl. Diese finden sich gelegentlich frei im Kanal liegend, manchmal etwas kleiner, meist aber in Form von vielkernigen Riesenzellen. Letztere sind von rundlicher, länglicher, geschwänzter oder ganz unregelmäßiger Form und liegen dann in Howshipschen Lakunen. Aehnliche Veränderungen finden sich auch an der Oberfläche der Knochenwand, dicht unter dem Periost, auch hier ist eine reichliche Zerstörung des Knochens zu konstatieren. Stellenweise ist die ganze Dicke der Höhlenwand perforiert, so daß man schon von einer mikroskopischen Fistel sprechen kann. Neben diesen reichlichen Einschmelzungserscheinungen findet man dann oft im gleichen Hohlraum deutliche Neubildungsvorgänge, und zwar ebenfalls sowohl in den Mark- und Gefäßräumen, als auch an der Oberfläche unter dem Periost. In den ersteren findet sich oft in der ganzen Zirkumferenz ein Kranz von Osteoblasten mit Osteoidsäumen, durch welche der Raum tapetenartig ausgekleidet wird. Der übrige Teil des Hohlraumes ist dann gewöhnlich mit Granulationsgewebe und jugendlichem Bindegewebe mit dicken Fibroblasten ausgefüllt. Viel stärker aber ist die Knochenneubildung von der Oberfläche her, besonders in der Nähe der mit Granulationsgewebe ausgefüllten Fisteln. Hier kann man ein ganzes Balkenwerk von Osteoidsträngen (s. Fig. 2) erkennen, welche sich zwischen Schleimhaut und altem Knochen an Stelle des ehemaligen Periostes vorfinden. An solchen Partien kann man sehr deutlich drei Schichten unterscheiden: nach der Höhle zu die stark mit Rundzellen durchsetzte Schleimhaut, an diese anschließend eine dicke Lage von Osteoidbälkchen, die sich baumartig verzweigen und in den Zwischenräumen reichlich jugendliches Bindegewebe enthalten,

dann der alte Knochen, welcher nach innen zu ebenfalls mit einer dicken Osteoidschicht ausgestattet ist, die mit den Bäumchen in Zusammenhang steht. Dies ganze Osteoid zeigt überall an der Außenfläche eine deutliche Lage von Osteoblasten. Im Innern haben die Bälkchen gelegentlich schon etwas Hämatoxylin angenommen und enthalten schon recht schöne zackige, wenn auch noch etwas plumpe Knochenkörperchen. — Die feinen Fisteln sind meist ihrer ganzen Länge nach mit vielzelligem Granulationsgewebe ausgefüllt und zeigen an ihrer knöchernen Wand sowohl die geschilderten Resorptions- wie auch Appositionsvorgänge. — Knochenstückchen, die man als Sequester ansprechen mußte, finden sich in allen Präparaten nur in ganz geringfügiger Menge in Form von dünnen, bläulich gefärbten Scherben, welche dann meist in Granulationsgewebe liegen. Die Markräume dieser Knochenstückchen sind dann meist mit feinkörnigen, blaugefärbten Massen ausgefüllt. — An einigen Stellen sieht man die Oberfläche des Knochens ganz intakt unter der Schleimhaut liegen ohne Einschmelzungs- und Neubildungserscheinungen, im Innern des Knochens aber sieht man stark erweiterte Markräume mit Granulationsgewebe und Osteoklasten. Gelegentlich ist diese von innen kommende Einschmelzung so stark, daß nur eine ganz dünne Knochenschale zwischen Schleimhaut und Markraum stehen geblieben ist, an diesen Stellen ist von Neubildung nichts zu sehen.

Fall 3. Frau H., 32 Jahre. Seit 3 Wochen nach Grippe Naseneiterung links mit starken Kopfschmerzen und Fieber, fast ebensolange Schwellung der linken Stirngegend.

Stat. präs. Linke Stirn und Oberlid in einen faustgroßen fluktuierenden Tumor umgewandelt, linkes Auge völlig verschlossen. Nase rechts ohne Befund, links dicker Eiter im mittleren Nasengang, Probepunktion der linken Kieferhöhle negativ.

Operation: Großer Lappenschnitt über den Abszeß, der reichlichen Eiter entleert; besonders reichlich kommt der letztere aus der Orbita, deren knöcherne Wand in der ganzen oberen Hälfte freiliegt. Es besteht keine Fistel in der Stirnhöhlenwand, aber oberhalb desselben auf dem Stirnbein findet sich ein 1 Markstück großer Knochendefekt, in welchem ein kreisrunder schwarzer Sequester liegt. Umgebung sowie der übrige Knochen stark gerötet. Dura liegt nirgends frei. Ummeißelung des Knochendefekts am Stirnbein und Abtragung alles krank aussehenden Knochens bis auf die Dura. Letztere intakt, kein freier Eiter in der vorderen Schädelgrube. Breite Eröffnung der Stirnhöhle und des Siebbeins: in beiden reichlich Eiter und stark geschwollene Schleimhaut, nirgends eine Fistel zwischen Nebenhöhlen und äußerem Eiterherd. — Nach 8 Tagen Sekundärnaht, weiter guter Verlauf, Heilung 5 Wochen nach der Operation.

Mikroskopische Untersuchung: Knöcherne Wand überall frei von Periost, Knochen sieht auf beiden Seiten wie angenagt aus, überall sieht man an der freien Oberfläche massenhaft Howshipsche Lakunen mit mehrkernigen Osteoklasten. Oft finden sich auch größere buchtige Defekte im Knochen, die ebenso aussehen. Auffallend ist, daß in allen diesen Buchten, außer den Osteoklasten, dicke Sekretmassen liegen, die aber wenig Eiterkörperchen enthalten. Sie bestehen der Hauptsache nach aus feinkörnigen nekrotischen Massen und sehr viel roten Blutkörperchen. Mitten in der Knochensubstanz finden sich oft kleine Herde, welche zweifellos erweiterten Gefäßkanälen entsprechen, sie bilden Hohlräume im Knochen und sind gefüllt mit stark hämorrhagischem Eiter und massenhaft Osteoklasten. An anderen Stellen sieht man in diesen Herden reichliches Granulationsgewebe mit vielen jugendlichen Bindegewebszellen. Neben diesen Einschmelzungserscheinungen finden sich dann große Bezirke, welche charakterisiert sind durch Anzeichen zweifelloser Knochenneubildung. Zwar ist auch hier der Knochen stark porös, noch spongiös zu nennen. Doch zeigen die Hohlräume keinen freien Eiter mehr, sondern ein fest gefügtes Gewebe, welches als jugendliches Bindegewebe mit reichlichen Gefäßen zu bezeichnen ist. An dieses Bindegewebe grenzt nun, dem alten Knochen aufgelagert, eine höchst charakteristische Schicht von zweifellosen Osteoblasten, welcher eine von Eosin rot gefärbte Lage voll osteoider Substanz aufliegt. An das Osteoid grenzt dann eine blaugefärbte Zone neugebildeten Knochens, und dann kommt erst der alte Knochen. An letzterem sind oft noch die Einschnitte der ehemaligen Lakunen zu erkennen, in welche die blaue Substanz fest eingebettet ist. Diese neugebildeten, mit Osteoblasten besetzten Osteoid- bzw. Knochenmassen kleideten nun nicht bloß alle diese Markräume aus, sondern erhoben sich in baumartigen Exkreszenzen, oft stark verzweigt, weit in die Hohlräume hinein, diese zum

großen Teil ausfüllend. (Fig. 1.) In diesem Bezirk zeigten auch die kleinen Knochengefäße fast sämtlich den gleichen Osteoidsaum wie die größeren Hohlräume. Diese beiden verschiedenen Territorien, von denen das eine durch Knocheneinschmelzung, das andere durch Knochenneubildung charakterisiert war, zeigten gegeneinander keine scharfe Abgrenzung, im Gegenteil, beide gingen ohne scharfe Grenze ineinander über, so daß man gelegentlich beide Vorgänge in einem großen Herd nebeneinander sehen konnte: da sah man das zellige, von Osteoklasten umsäumte Granulationsgewebe direkt übergehen in jugendliches, streifiges Bindegewebe, umgrenzt von Osteoidsäumen mit Osteoblasten. Die Zellen innerhalb des Osteoids waren meist plump und polygonal, in der anstoßenden blauen Zone mehr länglich und zackig, so daß sie den richtigen, wenn auch jugendlichen Knochenkörperchen glichen. Die Schleimhaut war enorm verdickt, zeigte schönes, hohes flimmerndes Zylinderepithel, war stark ödematös durchtränkt, enthielt reichlich Rundzellen, besonders aber fanden sich die Bindegewebsfasern stark auseinander gedrängt durch feinkörnige geronnene Massen, in welchen nur wenig Eiterkörperchen zu finden waren.

Fall 4. D. Wendelin, 20 Jahre alt (22. Juni 1922). Vor 5 Wochen Grippe, dabei starkes Druckgefühl in Stirn und Nasengegend, vor wenigen Tagen rasche Anschwellung des rechten Augenlides und der Stirn, kein Fieber, aber Kopfschmerzen und Nasenbluten.

Stat. präs. Rechtes Oberlid stark gerötet und geschwollen, im inneren Augenwinkel kleiner Defekt im Knochen zu fühlen. Nase: l. o. B., r. glasige mittlere Muschel, kein freier Eiter. T. 37. 6.

Operation in Lokalanästhesie: Typischer Schnitt für Stirnhöhlenoperation, freier Eiter unter dem Periost, in der Stirnhöhle drei Fisteln, zwei an der vorderen, eine an der unteren Wand, umgeben von zackigem, schwärzlich gefärbtem Knochen, ausgefüllt mit Granulationsgewebe, Abtragung der ganzen vorderen und unteren Wand. Stirnhöhle gefüllt mit Eiter und dicker roter Schleimhaut, Hinterwand intakt. Eröffnung und Ausräumung des Siebbeins, welches ebenfalls mit Eiter gefüllt ist. Wunde bleibt offen. Weiterer Verlauf günstig, Heilung nach ca. 5 Wochen.

Mikroskopische Untersuchung: Der ganze Knochen in der Umgebung der Fisteln ist stark verändert, ebenso die Schleimhaut, die stellenweise im Zusammenhang mit dem Knochen abgetragen und untersucht wurde. Der Knochen ist überall durchsetzt von einer großen Anzahl von Hohlräumen, welche zweifellos erweiterte Gefäß- bzw. Markräume darstellen. Sie sind meist gefüllt mit sehr zellreichem Granulationsgewebe und zeigen zum großen Teil am Rand massenhaft Howshipsche Lakunen und große Osteoklasten. Daneben finden sich in den gleichen Hohlräumen schöne Osteoidsäume mit deutlichen, auf dem Schnitt pallisadenförmig angeordneten Osteoblasten. Die nicht erweiterten Gefäßkanäle sind meist gefüllt mit Eiterkörperchen und Kokkenhaufen und lassen gewöhnlich jegliche Struktur der ehemaligen Gefäße vermissen; die Gefäße selbst und das perivaskuläre Bindegewebe sind verloren gegangen und ersetzt durch Eiterkörperchen, welche der knöchernen Wand direkt aufliegen. Diese Gefäßstraßen kommunizieren zum Teil mit jenen Granulationsgewebe enthaltenden Räumen und zeigen am Rande mehrfach lakunäre Ausbuchtungen in der knöchernen Wand.

Neben diesen Bezirken finden sich im Knochen andere Hohlräume, die gewöhnlich etwas größer sind als die ersteren und einen ganz anderen Inhalt zeigen. Sie sind nämlich nicht mit Granulationsgewebe ausgefüllt, sondern mit einem ziemlich derben Bindegewebe, welches teils reichliche Interzellularsubstanz in Gestalt von Streifen und Bändern enthält, teils zahlreiche langgestreckte Bindegewebszellen, die letzteren sind meist spindelförmig, enthalten einen gut färbbaren Kern, welcher manchmal noch etwas dick ist, dann aber wieder ziemlich langgestreckt. Die Wände dieser, mit Bindegewebe gefüllten Hohlräume zeigen nun niemals Osteoklasten, auch kaum noch Lakunen, sondern nur eine deutlich rosa gefärbte Osteoidtapete mit Osteoblastenbelag. Stellenweise fehlt auch diese Wandschicht, so daß das Bindegewebe vollständig der knöchernen Wand anliegt.

Weiter gibt es hier im Knochen noch eine dritte Art von Hohlräumen, die ganz verschieden ist von den beiden eben geschilderten Formen. Es sind das viel kleinere rundliche und langgestreckte Räume von verschiedener Größe. Sie kommunizieren mit den oben erwähnten Gefäßkanälen, welche kein Gewebe, sondrn nur freie Eiterkörperchen und Kokkenhaufen enthalten. Schon der Knochen sieht hier ganz anders aus als in der Umgebung der beiden anderen Arten von

Hohlräumen. Er ist sehr schlecht gefärbt, stark transparent, oft hyalin zu nennen und enthält nur ganz wenige färbbare Osteozyten. Zum Teil zeigt die Grundsubstanz auch starke Zerfaserung und feine Körnelung, so daß also das Knochengewebe hier seine Kontinuität verloren hat, dies besonders an denjenigen Stellen, welche die Wände der erwähnten Hohlräume bilden. Diese letzteren sind zumeist kugelig, aber auch spaltförmig, oft miteinander kommunizierend, so daß sie richtige Straßen bilden. Das auffallendste an all diesen Hohlräumen ist ihr Inhalt: niemals enthalten sie ein organisiertes Gewebe, stets sind sie gefüllt mit Eiterkörperchen, roten Blutkörperchen und massenhaften Haufen von Kokken. Die Innenwände dieses Kanalsystems sind buchtig, jedoch sind die Buchten kleiner als Howshipsche Lakunen, meist so klein, daß je ein oder zwei Eiterkörperchen sie gerade ausfüllen. Dicht daneben sieht man im Knochen die Höhlen der Knochenkörperchen meist stark erweitert, aber gelegentlich noch an den Ausläufern deutlich kenntlich, mit Eiterkörperchen gefüllt.

Was das Verhältnis der drei Arten von Hohlräumen zueinander anbetrifft, so zeigen die beiden ersteren oft einen kontinuierlichen Zusammenhang, gehen ineinander über und sind zweifellos als etwas zusammengehöriges zu betrachten. Anders verhält es sich mit der zuletzt beschriebenen dritten Art von Hohlräumen. Diese scheinen mit den beiden ersteren nichts zu tun zu haben, liegen räumlich weit voneinander entfernt, kommunizieren also niemals mit ihnen. Mit der Oberfläche des Knochens, sowohl stirnhöhlenwärts, wie nach außen, stehen aber alle drei Arten von Hohlräumen in Zusammenhang, insofern, als Gänge und Straßen von ihnen bis an die Oberfläche reichen und hier bei der letzteren Art frei enden, bei den beiden ersteren im Bindegewebe oder Granulationsgewebe der Knochenoberfläche münden. Die letztere zeigt nämlich besonders in der Umgebung der Fisteln ein sehr reichliches Granulationsgewebe, welches meist von ausgedehnten Osteoklastensäumen umgeben ist. Daneben findet man aber auch an der Oberfläche starke Knochenneubildung in Gestalt von dickeren oder dünneren Osteoidbalken und -bäumchen, welche alle mit Osteoblastenlagen bedeckt sind. Ganz selten sieht man hier im Granulationsgewebe oder auch ganz frei kleine, völlig gefäß- und zellose Knochenstückchen, welche wohl anzusprechen sind als Sequester. Auch sieht man manchmal an dem sonst noch zweifellos lebenden Knochengewebe den freien Rand frei von Granulationsgewebe, da zeigt die Knochensubstanz starke Zerfaserung in der Weise, daß die Fasern senkrecht zu den Lamellen stehen, an ganz vereinzelten stehen sogar Büschel und Fasern, die deutlich aus dem Knochen herauskommen, pinselartig frei über die Oberfläche. — Schleimhaut wie in den übrigen drei Fällen.

Betrachten wir die vier geschilderten Fälle genauer, so zeigen sie zwar gewisse Unterschiede, stellen jedoch zweifellos eine einheitliche Erkrankung dar; denn alle zeigen sie eine von einer akuten Sinuitis ausgehende sekundäre Erkrankung gewisser Teile des Gesichtschädels, welche zu bezeichnen ist als akute eitrige Periostitis und Osteomyelitis.

Schon die Ätiologie war bei allen Fällen die gleiche: wie so oft, hatte sich auch hier die akute Sinuitis im Verlaufe einer Grippe entwickelt und war in einem Falle in der Kieferhöhle, in den anderen in Stirnhöhle und Siebbein lokalisiert.

Während aber in den drei letzten Fällen die Sekundärerkrankung auf die Knochenwände der erkrankten Höhle beschränkt war, hatte sie im ersten Falle auch das Intrakranium ergriffen und hier eine das Leben bedrohende Komplikation hervorgerufen. Auf das klinische Bild des näheren einzugehen, halte ich nicht für nötig, denn es unterscheidet sich nicht wesentlich von dem, wie es aus den bisherigen Publikationen anderer Beobachter bekannt geworden ist. Hingegen scheint mir das bei den Operationen gewonnene Material geeignet zu sein, das bisher nicht genügend gewürdigte anatomische Bild näher kennen zu lernen. Dies umsomehr, als uns die vier Fälle gestatteten, sowohl die früheren wie die späteren Stadien der Erkrankung zu studieren. Und wenn auch

in M. B. Schmidts klassischem Werke[1]) die mikroskopischen Veränderungen bei der als Allgemeinerkrankung bekannten Osteomyelitis genau geschildert wird, so scheint es mir doch von Interesse, die von primärer Schleimhauterkrankung ausgehende sekundäre lokale Osteomyelitis hier zu schildern.

In jenem ersten Falle, bei dem die Erkrankung erst einige Tage alt war, fand sich folgendes Bild: Makroskopisch war zunächst eine enorme eitrige Periostitis zu konstatieren in Gestalt von ausgedehnter Abhebung der Periostitis durch reichliche Eitermengen, am Knochen aber nichts von Defekt- oder Fistelbildung, nur eine große Menge ganz feiner Eiter- und Blutpunkte, die uns den entzündlichen Prozeß in der Substanz des Knochens annehmen ließen.

Die Schleimhaut der Stirnhöhle und der Siebbeinzellen zeigt makroskopisch die bekannten Zeichen einer akuten Entzündung in Gestalt von ausgedehnter Schwellung, Rötung und ödematiöser Durchtränkung, mikroskopisch dann ebenfalls die üblichen Veränderungen in Gestalt von starker Substanzzunahme infolge reichlicher seröser Exsudation in die submukösen Gewebsspalten und Anhäufung von Rundzellen bei intaktem schön erhaltenen Epithel. Auffallend waren die reichlichen Blutungen in der Submukosa. Ähnlich verändert war die Periostschicht, soweit sie noch erhalten war.

Die stärksten mikroskopischen Veränderungen aber wies der Knochen auf, der, wie bemerkt, makroskopisch intakt war. Er zeigte nämlich sämtliche Gefäßkanäle so prall gefüllt mit Eiterkörperchen, daß das Gefäß gelegentlich kaum als solches zu erkennen war. Es scheint mir dieser Umstand von Bedeutung zur Erklärung der Entstehung der sekundären Affektion, welche die harte Hirnhaut betraf. Hier fand sich nämlich, wie erinnerlich, ein großer extraduraler Abszeß, von dem die beiden vorderen Schädelgruben (rechts und links) betroffen waren. Denn es scheint mir sicher zu sein, daß der Weg, den der entzündliche Prozeß genommen, um den sekundären Eiterungsprozeß hervorzurufen, eben in jenen eitererfüllten Gefäßkanälen zu suchen ist, so daß also die „induzierte“ Eiterung hier nicht etwa durch eine Knochenfistel entstanden ist, sondern durch die präformierten Bahnen des makroskopisch intakten Knochens. Schon bei früherer Gelegenheit habe ich ein derartiges Verhältnis am Stirnbein nachweisen können und auch am Felsenbein das Gleiche gefunden. Es scheint mir danach sicher zu sein, daß diese inducierten Eiterungen, sei es, daß sie unter der Dura oder unter dem Periost auftreten, oft genug, vielleicht immer, in der gedachten Art zustande kommen. Natürlich wird sich ein derartiger Vorgang nur an denjenigen Fällen nachweisen lassen, bei denen die knöcherne Wand zwischen primärem und sekundärem Eiterherd makroskopisch intakt ist. Ist erst eine Fistel vorhanden, wird dieser Nachweis viel schwerer zu erbringen sein. Aber es ist zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß die Fistel erst sekundär entsteht, indem der Knochen, zwischen zwei Eiterherden liegend, teils von den erkrankten Gefäßen aus, teils von den beiderseitigen Periostflächen aus eingeschmolzen wird.

Was nun die Veränderung an der Knochensubstanz selbst betrifft, so lassen sich schon in diesem frühen Stadium, wie es der erste Fall aufwies, Resorptionserscheinungen mit Howshipschen Lakunen und

---

[1]) In Lubarsch-Osterstag, Ergebnisse usw.

Osteoklasten nachweisen, welche besonders stark in den erkrankten Gefäßkanälen und Markräumen, aber auch an der Oberfläche zu konstatieren waren. Knochenneubildungsvorgänge, also Osteoblasten und Osteoidsäume fanden sich nur in geringem Umfange und nur an der der Stirnhöhle zugewandten Periostfläche. Sequestrierungen waren nur ganz spärlich an der Knochenoberfläche zu konstatieren in Form von kleinen kernlosen Knochenplättchen.

Dagegen fanden sich derartige nekrotisierende Prozesse stärker in den drei anderen Fällen, welche schon einige Wochen alt waren, also ein späteres Stadium des ganzen Erkrankungsprozesses darstellten. Bei diesen waren die Einschmelzungsvorgänge schon makroskopisch zu konstatieren, in einem Falle an der Fistelbildung in der medialen Kieferhöhlenwand, in einem anderen (Fall 4) an der multiplen Perforation der Stirnhöhlenwand und schließlich in Fall 2 an der großartigen Defektbildung im Stirnbein, ziemlich weit entfernt von der Stirnhöhlenwand. Hier war es in der verhältnismäßig kurzen Zeit von knapp vier Wochen zu einem großen Substanzverlust gekommen, insofern als hier eine tiefe, einmarkstückgroße Grube innerhalb der Knochensubstanz zustande gekommen war. In dieser Grube, welche nicht bis auf die Dura ging, lag völlig frei eine grün-schwarze, dünne Knochenplatte, die sich mit der Pinzette herausheben ließ, und die zweifellos einem sequestrierten Stück der tabula externa entsprach. Die Spongiosa war durch flüssiges Material, Eiter, ersetzt, die tabula interna war makroskopisch intakt.

Die mikroskopischen Veränderungen in diesen älteren Fällen waren zwar im einzelnen nicht ganz die gleichen, wiesen aber im allgemeinen nur graduelle Verschiedenheiten auf und repräsentierten ein späteres Stadium des entzündlichen Prozesses. Sie zeigten uns im Gegensatz zu dem ganz frischen ersten Falle ein buntes Gemisch von Resorptions- und Appositionserscheinungen. Es fanden sich also zunächst zahlreiche Herde im alten Knochen, welche teils Gefäßräumen, teils Markräumen entsprachen, die angefüllt waren mit Granulationsgewebe und jugendlichem Bindegewebe. Am Rande dieser zellreichen Herde fand sich nun einerseits ein Kranz von riesigen Osteoklasten in Howshipschen Lakunen liegend, andererseits aber in sonst ganz ähnlich aussehenden Räumen statt dieses Kranzes ein Ring von hellrosa gefärbtem Osteoid mit schöner Osteoblastentapete. Diese beiden Befunde, die uns also die beiden Gegensätze von Knochenresorption und -apposition am gleichen Objekt demonstrierten, lagen oft in nächster Nähe beieinander, ja es gab Hohlräume, welche an einer Seite die Einschmelzungserscheinungen, an der anderen die Neubildungserscheinungen aufwiesen. Im allgemeinen kann man sagen, daß an den zweifellos ältesten Stellen der Erkrankung, also besonders in der nächsten Umgebung der makroskopisch fistulösen Partien, sowohl im Stirnbein, wie in der Kieferhöhlenwand die Appositionserscheinungen überwogen. Hier waren nicht nur die Wände der mit Granulationsgewebe gefüllten Hohlräume mit neugebildeten Knochen- bzw. Osteoidgewebe belegt, sondern es zeigten sich auch sonst noch reichliche aktive Wachstumserscheinungen am Knochen in Gestalt von vielfachen Knochenbälkchen, die in zierlichen Verzweigungen oft in großer Ausdehnung das Granulationsgewebe durchsetzten (siehe Fig. 1). Stellenweise war eine ganz dicke Schicht solcher baumartig verzweigten Bälkchen zwischen

Schleimhaut und altem Knochen zu erkennen (siehe Fig. 2). Diese Bälkchen hatten gelegentlich schon im Zentrum eine mehr bläuliche Färbung, auch schon richtige, wenn auch noch jugendliche Knochenkörperchen, bestanden aber in der Regel aus osteoider Substanz, welche überall noch mit Osteoblasten bedeckt war. Immer aber ließ sich ein Zusammenhang der Bälkchen mit der osteoiden Wand der neugeschaffenen oder erweiterten Hohlräume bzw. des Periosts des alten Knochens nachweisen. Diese starke Tendenz, Knochen auf die geschilderte Weise neu zu bilden, fand sich aber, wie gesagt, in nennenswerter Weise nur in den drei letzten Fällen, welche ja, wie erwähnt, im Gegensatz zum ersten Fall schon einige Wochen bestanden und auch schon makroskopisch Veränderungen am Knochen aufwiesen. Die letzteren waren am stärksten in Fall 4, welcher schon mehr als subakutes Stadium zu bezeichnen war,

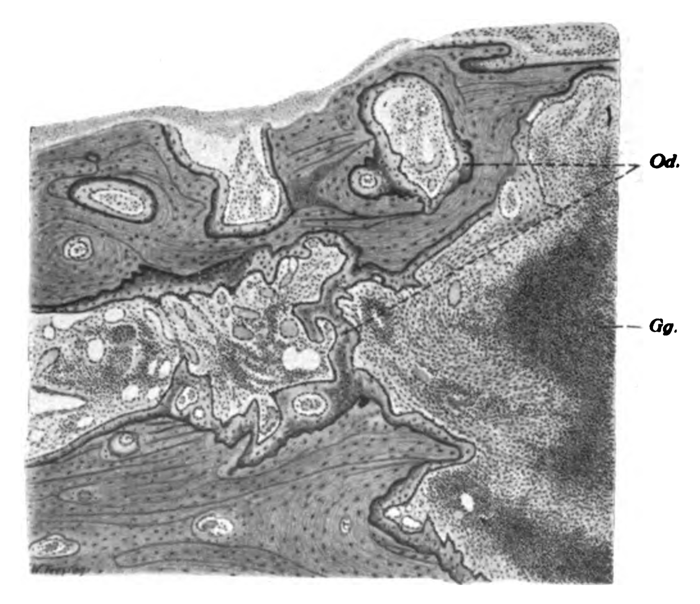


Fig. 1. Fall 3. Stirnbein, *Gg.* = Granulationsgewebe, *Od.* = Osteoid Vergr. 50 : 1.

insofern als die Affektion schon zirka fünf Wochen bestand, keine akuten, fieberhaften Erscheinungen mehr aufwies, dafür aber reichliche Zerstörung am Knochen, d. h. an der Stirnhöhlenwand, welche multiple Perforationen nach der Orbita zu zeigte. Hier traten die Neubildungserscheinungen merkwürdigerweise in den Hintergrund, die destruktiven Veränderungen beherrschten das Bild, und diese sahen hier doch etwas anders aus als in den beiden anderen Fällen. Während dort an Stelle der eingeschmolzenen Knochenpartien Granulationsgewebe getreten war, welches die Hohlräume ausfüllte, sah man hier eine große Menge Bindegewebe, welches wie ein fibröses Mark in den Knochenlücken lag. Es bestand aus massenhaften, jugendlichen Bindegewebszellen, welche oft schon sehr langgezogene Spindelform erkennen ließen und reichlich Interzellularsubstanz aufwiesen. Daneben fand sich auch noch Granulationsgewebe in dem gleichen Hohlraum und Übergangsformen

zwischen beiden Gewebsarten. Kurz, es war klar, daß jene fibrösen Gewebspartien in den Hohlräumen lediglich ein späteres Stadium der Erkrankung repräsentierten.

Noch ein anderer Befund war in diesem Falle sehr bemerkenswert, welcher bei den übrigen nicht erhoben werden konnte. Es ist das die im Protokoll jenes Falles als dritte Form von Hohlräumen beschriebene Art von Knochendefekten, welche zunächst durch die Beschaffenheit der knöchernen Wände auffielen. Die letzteren waren nämlich zweifellos schon dem Gewebstode verfallen, wenn sie auch noch nicht als isolierte Sequester anzusprechen waren. Dafür sprach die helle, transparente, fast lamellenlose Beschaffenheit, der Mangel an gut färbbaren Osteozyten, sowie das Fehlen von Markgewebe und -Gefäßen. Die Hohlräume waren teils rund, teils länglich, teils auch unregelmäßig geformt, kommunizierten miteinander und bildeten so weitverzweigte Straßen (siehe Fig. 3). Gefüllt waren diese Straßen mit Eiterkörperchen und Kokkenhaufen, welche den weichteillosen Knochenwänden direkt anlagen. Oft waren die Hohlräume sehr klein, zackig, enthielten nur ein oder zwei Eiterkörperchen, kommunizierten aber immer mit größeren Straßen. Es war ohne weiteres klar, daß hier Knochen zugrunde gegangen war, sowie, daß die ganzen Hohlräume präformierten Hohlgebilden entsprachen, welche pathologisch erweitert waren. Zweifellos entsprechen die kleinsten Hohlräume ehemaligen Knochenkörperchen, die größeren ehemaligen Knochengefäßkanälen, welche durch Wandeinschmelzung vergrößert waren. Mir ist es nun höchst wahrscheinlich, daß hier die Einschmelzung des Knochens nicht in gewohnter Weise vor sich gegangen ist, sondern durch Eiter bzw. die Eiterkörperchen, d. h. also nicht durch ein kontinuierliches Gewebe, sondern durch ein flüssiges Medium, den Eiter. Wohl weiß ich, daß eine derartige Einschmelzungsart von den Pathologen, z. B. M. B. Schmidt, gemeinhin abgelehnt wird, jedoch läßt Anschütz[1]), wenigstens in bedingtem Maße, diese Art der Knocheneinschmelzung zu und mich haben folgende Gründe veranlaßt anzunehmen, daß in diesem Falle die Knochensubstanz lediglich durch den Eiter zerstört wird, wie ich es auch bei früherer Gelegenheit schon hinsichtlich der Scharlacheiterung behauptet habe: 1. Alle diese

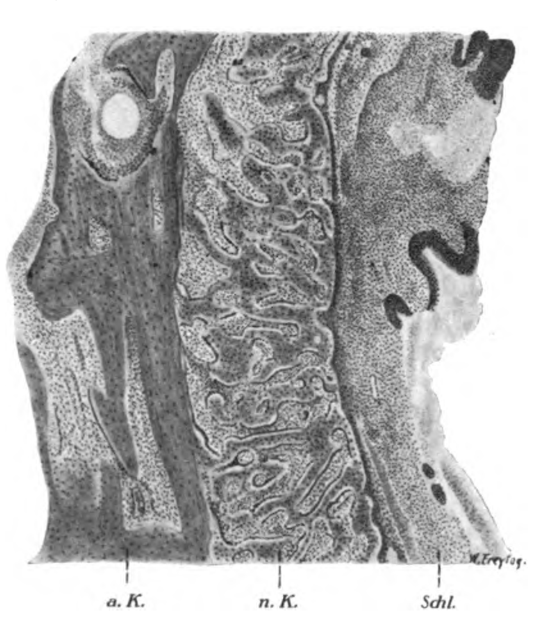


Fig. 2. Fall 2, Mediale Kieferhöhlenwand, dicht neben der Fistel. ***Schl.*** **= Schleimhaut,** ***n. K.*** **= neugebildeter Knochen bzw. Osteoid,** ***a. K.*** **= alter Knochen. Vergr. 30 : 1.**

---

1) Im Lehrbuch d. Chirurgie von Wullstein u. Wilms, Jena 1919, S. 371.

Hohlräume, auch die kleinsten, enthalten die Eiterkörperchen. 2. In keinem dieser Hohlräume findet sich ein organisiertes Gewebe, besonders keine Osteoklasten. 3. Die Eiterkörperchen sind untermischt mit Kokkenhaufen. 4. Einzelne Eiterkörperchen liegen oft in je einer grubenartigen Ausbuchtung der Hohlräume wie ein Osteoklast in einer Lakune. Nun könnte man ja einwenden, diese Räume hätten früher organisiertes Granulationsgewebe enthalten, seien durch Osteoklasteneinschmelzung wie an anderen Stellen desselben Falles entstanden, das Gewebe sei dann verflüssigt, der umliegende Knochen nekrotisch geworden, und so dann die eigentümlichen Bilder entstanden, welche also dadurch charakterisiert

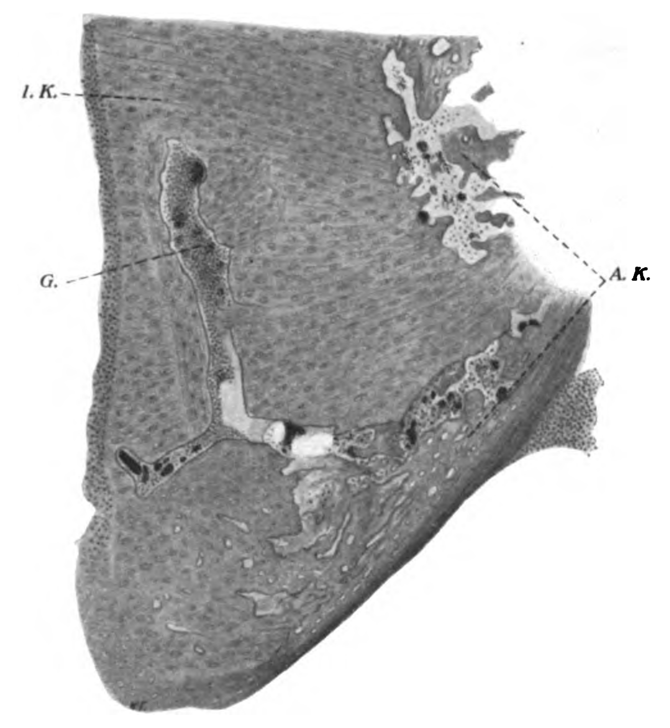


Fig. 3. Fall 4. Stirnhöhlenwand, dicht neben einer Fistel. *l. K.* = lebender Knochen mit schwach gefärbten Osteozyten, *G.* = Gefäßkanal, gefüllt mit Eiter und Kokkenhaufen, *A. K.* = toter Knochen mit Straßen und sonstigen Hohlräumen, die ebenfalls mit Eiter und Kokken gefüllt sind.

waren, daß im abgestorbenen Knochen Straßen und sonstige Hohlräume zu sehen waren, welche mit Eiter und Kokkenhaufen angefüllt waren. Ich kann diesen Einwand nicht ganz zurückweisen, habe aber niemals Beweise dafür gefunden, vor allem keine Reste der Weichteile innerhalb der Knochenstraßen. Und selbst wenn man diese Art der Einschmelzung zulassen sollte, und demnach annehmen müßte, daß die anfänglichen Knochendefekte auf die gewöhnliche Art durch Granulationsgewebe und Osteoklasten entstanden seien, so scheint mir doch die weitere Einschmelzung mit ziemlicher Sicherheit lediglich durch die Tätigkeit der Eiterkörperchen bzw. des Gemisches von Eiter und Kokken

vor sich zu gehen. Denn man hat bei der Betrachtung der geschilderten Bilder durchaus nicht den Eindruck, einen ruhenden, abgeschlossenen Prozeß vor sich zu haben, sondern vielmehr einen floriden Vorgang, eben die weitere Einschmelzung des toten Knochens lediglich durch die Tätigkeit der Eitermassen, dies umsomehr, wenn man sieht, daß sämtliche Oberflächen des toten Knochens ganz feine Gruben enthalten, die mit Eiterkörperchen ausgefüllt sind, so daß man sich dem Eindruck nicht entziehen kann, daß es gerade der Eiter ist, welcher den Knochen zur Einschmelzung bringt. In dieser Ansicht wird man noch bestärkt durch die Tatsache, daß die Knochensubstanz hier ganz anders aussieht wie in den übrigen Einschmelzungsbezirken. Abgesehen von der hyalinen und kernlosen Beschaffenheit fand sich hier (siehe Protokoll) eine deutliche Zerfaserung und feinkörnige Umwandlung der Grundsubstanz, welche mir es mindestens sehr wahrscheinlich macht, daß hier der tote Knochen in Auflösung begriffen ist. Kurz, ich will ohne weiteres zugeben, daß die erste Anlage der Straßen und Hohlräume hier durch gewöhnliche Resorptionsvorgänge entstanden sein kann, muß aber annehmen, daß die weitere Einschmelzung und Auflösung des Knochens ohne Tätigkeit eines organisierten Gewebes, also lediglich durch das flüssige Material, das Gemisch von Eiter und Kokken vor sich geht. Das Eigentümliche war, daß die gesamten toten Knochenpartien immer noch im Zusammenhang mit lebenden, zellhaltigen Knochen standen, also nicht sequestriert waren, und daß alle die geschilderten Hohlräume erweiterten präformierten Hohlräumen entsprachen bzw. mit zweifellosen Gefäßkanälen in Verbindung standen. Die Fig. 3 mag diese geschilderten Verhältnisse illustrieren. Da sehen wir auf dem Schnitt den größten Teil des Knochens noch zellhaltig, wenn auch eine recht schwache Kernfärbung (l. K.). In ihm erblicken wir links einen großen Gefäßkanal (G.), gefüllt mit Eiter und Kokkenhaufen, ohne irgendein organisiertes Gewebe. Rechts finden sich zwei Stellen toten Knochens (A. K.), durchsetzt von Straßen und Hohlräumen, mit Eiter und Kokken gefüllt, in Zusammenhang stehend mit dem großen Gefäßkanal.

Nochmals aber möchte ich hervorheben, daß diese eigentümlichen Befunde nur in dem einen Falle (4), und hier nur an zirkumskripter Stelle zu konstatieren waren. Die sonstigen Einschmelzungserscheinungen verliefen nach den bekannten Gesetzen, waren bei der ganzen Erkrankung in allen Fällen in großem Umfange festzustellen und zeigten sich schon sehr früh begleitet von Knochenneubildungsvorgängen, welche z. T. in den gleichen Hohlräumen neben den Resorptionserscheinungen vorhanden waren. Der erste Anfang des ganzen entzündlichen Prozesses findet sich, wie wir in dem ganz frischen Fall 1 zeigen konnten, in den Gefäßkanälen des Knochens, welche mit den Blutgefäßen der Schleimhaut-Periost-Schicht in direkter Verbindung stehen. Von hier aus kommt es dann zur Infektion der übrigen Knochenteile, zur Ostitis bzw. zur Osteomyalitis.

Ueber die Ätiologie der Osteochondritis dissecans und verwandter Knochenerkrankungen.

Von Dr. H. **Walter**, Assistent an der Klinik.

(Aus der orthopädischen Klinik in München. Vorstand: Geh. Hofrat Prof. Dr. F. Lange.)

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Durch die Röntgenuntersuchungen der letzten 10 Jahre ist eine Reihe von Erkrankungsherden im Knochen nachgewiesen worden, welche an verschiedenen Stellen des menschlichen Skeletts in ganz bestimmter Weise auftreten und mit der Osteochondritis dissecans des Kniegelenks (König) und dem Malum coxae juvenile (= Osteochondritis deformans juvenilis coxae, Perthes) in naher Beziehung zu stehen scheinen. So schrieb A. Köhler über eine „typische Erkrankung des Metatarsophalangealgelenkes II", Deutschländer u. a. über „nichttraumatische Mittelfußgeschwülste des Metatarsus II und III"; analoge Veränderungen des Humeruskopfes wurden von Axhausen, Ludloff, Haß, des Ellbogengelenkes von Kappis, Zaaijer und anderen beobachtet; schließlich werden noch herdförmige Erkrankungen der Kalkaneusepiphyse (Haß, Zaaijer) und des os naviculare (Köhler) als verwandte Prozesse aufgefaßt.

Worin jedoch das Wesen der genannten Knochenherde besteht, ist trotz der nicht mehr seltenen Fälle dieser Art nicht sicher bekannt. Betroffen ist immer die Epiphyse, wohl am häufigsten der Schenkelhalskopf und die Kondylen des femur, am wenigsten häufig Schulter- und Ellbogengelenk. Selten sind mehrere Gelenke (beide Hüften, beide Kniee, 2. und 3. Metatarsalgelenk), meist nur eine Epiphyse desselben Patienten erkrankt. Klinisch findet sich oft ohne erkennbare Ursache und allmählich beginnend, oft auf ein Trauma zurückgeführt, mäßiger Schmerz, leichtes Ermüden und deutliche Bewegungseinschränkung des befallenen Gelenkes. Untersucht man mit Hilfe der Röntgenstrahlen, so ist man in vielen Fällen überrascht, wie weit die Zerstörung der Epiphysen schon fortgeschritten ist; die befallene Epiphyse oder ein umschriebener Teil derselben, häufig auch die angrenzenden Partien der Metaphyse haben ihre Struktur verloren, sind kalksalzarm geworden und in Zerfall begriffen, während das Gelenk selbst nicht oder nicht wesentlich beteiligt erscheint.

Der Verlauf ist im allgemeinen gutartig, aber chronisch. Die Osteochondritis des Hüftgelenks, welche wohl zu den hochgradigsten Deformierungen neigt, kann nach einigen Jahren abklingen und in Heilung übergehen; auch völlige Restitutio ad integrum wurde beobachtet (Perthes). Deshalb liegt eine dringende Indikation zu operativen Eingriffen hier nicht vor, im Gegensatz zum Ellbogen-, Knie- und Schultergelenk, wo es zur Bildung freier Gelenkkörper kommen kann, welche eine Bewegungsbehinderung und dauernden Reizzustand des Gelenkes verursachen würden. Die Schmerzhaftigkeit der Metatarsalia besteht nach Deutschländer charakteristischerweise selbst in Ruhelage fort und veranlaßt häufig die Resektion des erkrankten Köpfchens.

Über die Ätiologie der epiphysaeren Erweichungsprozesse gehen die Meinungen auseinander. Familiäres Auftreten und Erblichkeit durch zwei und drei Generationen sind beobachtet (Eden, Perthes, Calvé, Brandes, Schwarz, Küttner u. a.), endokrine Störungen, besonders Hypothyreoidismus (Erkes, Brandes, Laewen) und kongenitale Entwicklungsstörung der Epiphysenfuge (Fromme) wurden als bemerkenswerte Momente angesehen. Ein Teil der Autoren fassen die Osteochondritis als eine epiphysaere Ernährungsunterbrechung auf, welche entweder durch embolisch-mykotischen Verschluß der Endarterien bewirkt werde (Axhausen, Perthes, Waldenström, Schwarz) oder auf dem Boden einer Rachitis durch Epiphysenlösung, besonders bei intraartikulär gelegenen Epiphysen zustandekommen soll (Fromme Meyer, Haß). Endlich wird die Osteochondritis als eine Belastungsdeformität des jugendlichen Knochens der Arthritis deformans senilis an die Seite gestellt (Kreuter, Drehmann) oder auf ein echtes Trauma zurückgeführt (Kappis, Hackenbroch, Wideröe).

Keine dieser mehr theoretischen Erklärungen befriedigt in jedem einzelnen Falle, keine ist unwidersprochen geblieben. Die große Verschiedenheit derselben läßt sich zum Teil aus dem verschiedenen Auftreten der Osteochondritis an den einzelnen Gelenken erklären, zum andern Teil dadurch, daß die bisher vorliegenden histologischen Untersuchungen sich auf Endstadien des Prozesses beziehen und deshalb sehr wohl eine verschiedene Deutung des Befundes zulassen. Auch die sogenannten Gelenkkörpervorstadien müssen mindestens sehr weit fortgeschritten sein, wenn sie mit Sicherheit röntgenologisch erkennbar sind. Ludloff und Axhausen beschrieben solche Vorstadien, welche durch Bindegewebe gelockert zur Ausstoßung aus der Epiphyse vorbereitet gefunden wurden. Gestützt auf die experimentellen Untersuchungen Axhausens fassen sie die Knorpelknochennekrose als eine nichttraumatische primäre Schädigung auf; das Bindegewebe sei reaktiv gebildet und bewirke durch Resorption die Loslösung des nekrotischen Körpers aus der gesunden Umgebung. Es finde also eine Demarkation im Knorpelknochengewebe statt, ähnlich der demarkierenden Entzündung bei Infarkten und Gewebssequestern.

Die Anhänger der traumatischen Ätiologie deuten denselben Befund gerade umgekehrt: in allen Fällen von Gelenkkörperbildung aus Knorpel- oder Knorpelknochenstücken der Epiphyse sei das Primäre die Fraktur. Das Bindegewebe, welches in den Spalt einwuchere, bedeute einen Heilungsversuch, der wegen der geringen Regenerationsfähigkeit des Knorpelgewebes wohl immer mit der traumatischen oder mechanischen Ausstoßung enden müsse. Selbstverständlich beziehen sich die hier zugrundeliegenden Untersuchungen nur auf Gelenke mit Fremdkörperbildung, also Schulter-, Ellbogen- und Kniegelenk; sie stützen sich hauptsächlich auf die Tatsache, daß bei der Bildung der Gelenkmäuse ganz bestimmte Knochenpunkte (Capitulum humeri, medialer condylus femoris usw.) bevorzugt sind. Daß eine große Zahl von freien Gelenkkörpern primär traumatisch entstanden sind, wird wohl niemand in Abrede stellen; Kappis geht jedoch meines Erachtens viel zu weit, wenn er die Osteochondritis dissecans als besonderes Krankheitsbild anzusprechen für unberechtigt hält.

Die Auffassung Kreuters, welcher die Osteochondritis deformans coxae als eine Arthritis deformans juvenilis bezeichnet und Veränderungen der überziehenden Knorpelschicht als das Primäre ansieht, wurde von Perthes zurückgewiesen. [1]) Mit ihm verlegen die meisten Autoren den Beginn des Erweichungsprozesses in die subchondralen Schichten, in die Epiphyse selbst. Hier wurden versprengte, unregelmäßig begrenzte Knorpelinseln nachgewiesen (Perthes u. a.), erweiterte Markräume, die mit Fettmark, Granulationen, Blutungen, nekrotischem Gewebe oder Knochensequestern erfüllt waren, sind beschrieben. Fromme fand bei Resektion des Metatarsalköpfchens II bei einer 17jährigen Patientin fibrilläres Bindegewebe, hyalinen und Faserknorpel und osteoides Gewebe, Köhler A. fand graues mit Granulationen erfülltes Mark. In einem besonders beachtenswerten Falle aus der Ludloffschen Klinik wurde von Riedel ein der Ostitis fibrosa von Recklinghausens zugehöriger histologischer Befund erhoben: Das Knochenmark war fibrös, enthielt Plasmazellen, Rundzellen, Leukozyten und Eosinophile, welche als Zeichen einer chronischen Entzündung gedeutet werden. Daneben bestand ausgedehnte lakunäre Resorption und Apposition osteoiden Gewebes. Die Knorpelinseln erwiesen sich als Reste der gänzlich zerfallenen Epiphyse und als Abschnürungen des Gelenkknorpels. Den entzündlichen Charakter der Osteochondritis def. coxae fand Riedel noch in einem weiteren Falle histologisch bestätigt.

Vergleicht man die vorliegenden histologischen Befunde, welche sich aus kasuistischen Beiträgen noch vermehren ließen, so gelangt man zu der Auffassung, daß es sich bei der Osteochondritis und verwandten Krankheitsbildern um einen entzündlichen Vorgang handeln müsse. Jedoch ist dies bis heute eine Streitfrage und die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Epiphysenherde weder klinisch noch histologisch erwiesen. Deshalb erscheint mir eine Beobachtung aus unserer Klinik einer kurzen Besprechung wert.

Aus der Krankengeschichte des bei Aufnahme 14jährigen Patienten Wilh. U. entnehme ich kurz folgendes:

Vorgeschichte: Bis zum 13. Lebensjahre war Patient angeblich stets gesund, normal gewachsen, konnte landwirtschaftliche Arbeiten verrichten. Seit ungefähr einem Jahr bemerkt er zunehmende Schmerzen in den Kniegelenken; er ermüdet leicht und hält mehr und mehr seinen Oberkörper schief. Seine Gehfähigkeit beträgt noch ½ Stunde.

Aufnahmebefund vom 27. Februar 1912: Ziemlich schlanker, muskulöser Knabe mit gesunden inneren Organen. Keine Zeichen überstandener Rachitis vorhanden. Der Oberkörper erscheint auffallend kurz, so daß die Rippenbogen beiderseits den Darmbeinkamm fast berühren. Betroffen sind hauptsächlich die Hüftgelenke: der Trochanter steht beiderseits höher als normal und springt seitlich vor. Die Abduktion beträgt akt. u. pass. kaum 160⁰. Innen- und Außenrotation sind fast aufgehoben, Beugung und Streckung sind frei. Der Gang ist watschelnd nach beiden Seiten. Ferner besteht eine leichte, nicht versteifte Lumbodorsalskoliose und eine etwas stärkere Lendenlordose. Im übrigen nichts besonderes an Knochen und Gelenken.

Die Diagnose wurde damals auf Coxa vara capitalis gestellt, da das Röntgenbild eine teilweise Zerstörung des Kopfes zeigte. Die Ätiologie des Leidens blieb zunächst unklar.

Die Behandlung bezweckte Entlastung der Hüftgelenke durch Lagerung, Extension und entsprechende Apparate und brachte schon nach 4 Wochen bessere Beweglichkeit (Abduktion bis 140⁰) und größere Ausdauer im Gehen, so daß Klinikaufenthalt nicht mehr erforderlich war. In den folgenden 2½ Jahren

---

[1]) Verhandlungen der Vereinigung der Bayr. Chirurg. 1921.

trat keine wesentliche Änderung ein. Die Abduktionsfähigkeit nahm zwar wieder etwas ab; doch konnte Patient ohne Entlastung den ganzen Tag auf den Beinen sein und zirka 1 Stunde ununterbrochen gehen. Da bemerkte Patient im Mai 1915, also ungefähr 4 Jahre nach dem ersten Beginn der Erkrankung ziemlich akut auftretende Schmerzen in der rechten Leistengegend, in der Lendenwirbelsäule und in den Händen. Die Fingergelenke waren etwas verdickt, sonst ein objektiver Befund nicht vorhanden, abgesehen von den Veränderungen der Hände, Füße und Hüften, welche im Röntgenbilde sehr ausgesprochen waren und weiter unten im Zusammenhange erörtert werden sollen. Fieber bestand bei Aufnahme nicht. Wegen Verdacht auf akuten Gelenkrheumatismus wurde neben allgemein diätetischen Maßnahmen besonders Zahnbehandlung und schließlich Tonsillotomie durch Fachärzte durchgeführt, jedoch ohne den gewünschten Erfolg. Es trat besonders im Anschluß an den letzten Eingriff eine bedeutende Verschlechterung ein: die kleinen Gelenke schwollen an, Hüft- und Schultergelenke waren schmerzhaft, Patient konnte watschelnd nur einige Schritte gehen. Er erholte sich sehr langsam; 1½ Jahre später wurde er versuchsweise zum Heeresdienste eingezogen (Februar bis Mai 1917), mußte aber wegen neuerdings auftretender multipler Gelenkschmerzen wieder entlassen werden. In den folgenden Jahren hat sich Patient nicht mehr recht erholt, die Beweglichkeit der Hüftgelenke ist stark eingeschränkt (Abduktion nur 175°), die Gehfähigkeit beträgt kaum eine halbe Stunde. Schmerzen in den Hüften treten häufig auf, zuweilen auch in den Fuß- und Fingergelenken, besonders bei Erschütterungen, nach längerem Stehen, beim Sitzen auch im Rücken, die dann gürtelförmig ausstrahlen. Seit 2 Jahren hat sich Patient zur Sprechstunde nicht mehr eingefunden.

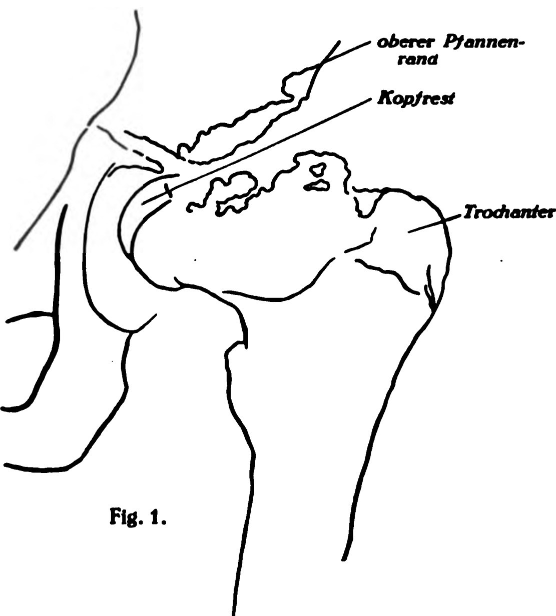


Fig. 1.

Die Untersuchung mittels Röntgenstrahlen beschränkt sich zunächst nur auf die beiden Hüftgelenke. Sie ergab folgendes:

Röntgenaufnahme vom 28. Februar 1912.

L i n k e H ü f t e (Fig. 1): Der Kopf ist größtenteils zerstört, so daß nur das untere Drittel der Kopfkappe deutlich zu erkennen ist. Die Zerstörung beschränkt sich nicht nur auf den Kopf, sondern geht auch auf die obere Hälfte des Schenkelhalses über. Infolge dieser Zerstörung ist das ganze Femur nach oben geschoben und es findet sich nun dem gegenüberliegenden oberen Pfannenabschnitt entsprechend ein tiefgreifender Defekt des Halses. Zwischen diesem und dem Trochanter major sieht man eine höckerige Vorwölbung. Der Schenkelhals ist deutlich im Varussinne verbogen. Der ganze Erkrankungsbezirk besteht aus kalksalzarmen, strukturlosen Herden, die Auflockerung der Knochensubstanz ist in den epiphysennahen Abschnitten am stärksten. Nach dem Trochanter und den unteren Schenkelhalspartien wird der Prozeß durch eine gut kalksalzhaltige Zone ziemlich scharf abgegrenzt. Ein Rest der Epiphysenlinie ist noch erkennbar. Der Gelenkspalt erscheint verbreitert, die obere Pfannenhälfte unregelmäßig und aufgelockert. Trochanter und Femurschaft zeigen gute Struktur, normalen Salzgehalt und normale Form.

Auch r e c h t s (Fig. 2) erstreckt sich der Erweichungsprozeß über Kopf und obere Hälfte des Schenkelhalses. Die Kopfkappe ist erhalten und gut abgrenzbar, die Schenkelhalsverbiegung stärker als links = 90°. Schenkelhals und Kopfrest stemmen sich gegen das Pfannendach an. Auch eine höckerige Vorwölbung gegenüber dem oberen Pfannenrand ist zu erkennen, sie ist nicht so ausgeprägt

wie auf der linken Seite, der sattelförmige Defekt im Halsteil nicht so tiefgreifend. Die übrigen Verhältnisse gleichen den für die linke Seite beschriebenen.

Im weiteren Verlaufe der Krankheit nun wurden eine Reihe von Kontrollbildern beider Hüftgelenke angefertigt. Schon nach 4 Monaten (Juni 1912) war der klinischen Besserung entsprechend eine Zunahme des Salzgehaltes festzustellen, der Erweichungsprozeß hat sich nicht mehr weiter ausgedehnt. Auch die Röntgenbilder der folgenden Jahre zeigen zunächst eine fortschreitende Besserung: Der anfangs in einzelne Herdchen zerfallende Bezirk wird durch gleichmäßig salzhaltiges Gewebe ersetzt, die Schenkelhalsverbiegung und der muldenförmige Defekt desselben bleiben jedoch bestehen. Drei Jahre später (März 1915) ist im Röntgenbilde deutliche Knochenstruktur nachweisbar. Dagegen treten bereits arthritische Veränderungen hervor, welche am ausgeprägtesten in den Aufnahmen des Jahres 1920 vorhanden sind. Als Resultat des Erweichungsprozesses besteht links ein nur spärlicher Kopfrest, zu dem eine stark verschmälerte Brücke gut salzhaltigen Knochens zieht, während rechts, wo die Veränderungen von Anfang nicht so hochgradig waren, eine gut gebildete Kopfkappe dem gedrungenen Schenkelhalse aufsitzt.



Fig. 2.

Die bei der ersten Untersuchung des Patienten im Februar 1912 gefertigte seitliche Aufnahme des Fußskeletts zeigt das Bild der Köhlerschen Krankheit. Das Navikulare ist im ganzen verschmälert, rechts mehr als links (Fig. 3), nach dem Fußrücken keilförmig zugespitzt, seine Konturen sind unregelmäßig verdichtet, besonders die dem Talus angrenzende Wand kalksalzreicher als die übrigen Fußwurzelknochen. Die Calcaneusepiphyse ist nicht sichtbar, die Epiphysenlinie unregelmäßig, zerrissen.

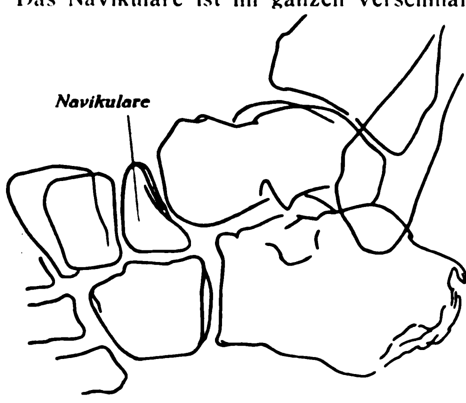


Fig. 3.

Die übrigen Gelenke wurden erst genauer untersucht, als im März 1915 wegen des Verdachtes auf Polyarthritis rheumatica die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt wurde. An den Röntgenbildern von Knie-, Ellbogen- und Schultergelenken, sowie an der Lendenwirbelsäule ist ein pathologischer Befund nicht zu erheben. Kontur und Struktur der einzelnen Knochen unterscheiden sich nicht von denen gleichaltriger Gesunder. Der Salzgehalt ist reichlich, Zeichen einer überstandenen oder floriden Rachitis finden sich nicht. Dagegen zeigen die Röhrenknochen der Hände und Füße ein überraschendes Bild: Die distalen Epiphysen nahezu sämtlicher Grundphalangen (1., 2., 3., rechts, 2., 3., 4. links), der 3., 4., 5. rechten und der 3. und 5. linken Mittelphalange, sowie das distale Köpf-

chen des 4. Metakarpale links sind betroffen. (Siehe Fig. 4.) Die Veränderungen der Phalangenköpfchen gleichen in hohem Maße den von Köhler für die Metatarsalia beschriebenen Bildern: Das distale Drittel ist gleichmäßig verdickt, der Knochen erscheint dadurch kürzer und plumper als normal. Die Gelenkenden sind unregelmäßig höckerig oder teilweise zerstört. An Stelle der gleichmäßig gewölbten Epiphysen stehen exostosenartige Zacken mit teils glatter, teils noch unregelmäßiger Cortialis. Isolierte hirsekorngroße Knochenkerne sind an beiden Mittelfingern erkennbar. Sie haben keine Beziehung zu Gelenkkapsel oder Gelenk, sondern liegen in Knorpelgewebe eingebettet, wie durch Kontrollaufnahme festgestellt werden konnte. Der Gelenkspalt ist überall erhalten, jedoch der Form der Epiphysen entsprechend ungleich breit. Leichte Subluxationsstellung ist an mehreren Gelenken (Zeigefinger) eingetreten. Der reichliche Salzgehalt, die ausgeprägte Struktur der Kortikalis und der Spongiosa bis in die Diaphyse hinein berechtigen zu dem Schlusse, daß erweichende oder destruierende Prozesse hier im wesentlichen nicht mehr stattfinden. Eine Ausnahme bildet nur das Metakar-

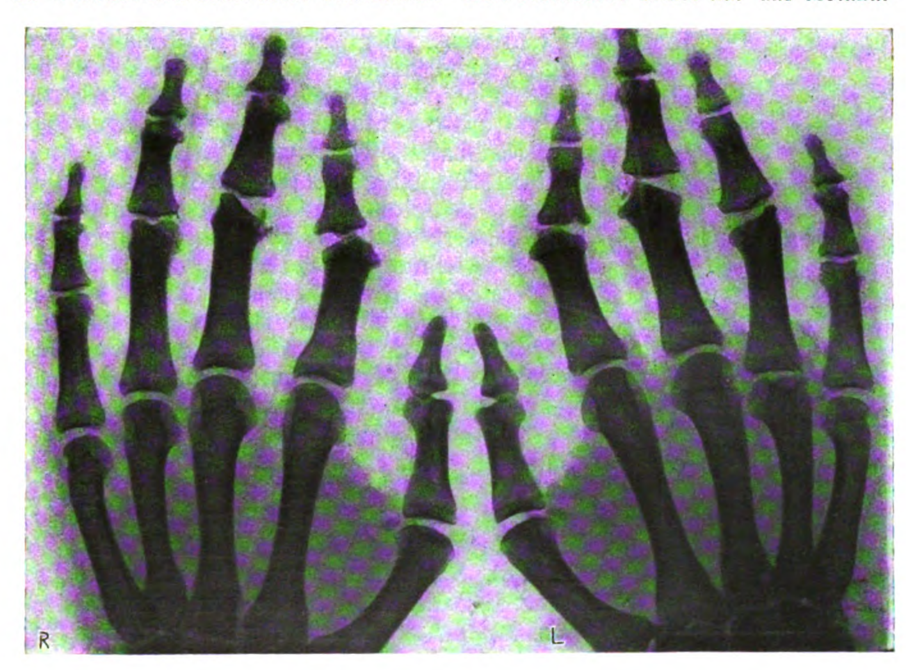


Fig. 4.

pale 4 der linken Hand: es trägt einen ungefähr keilförmigen Herd, dessen Basis nach dem verschmälerten Gelenkspalt gerichtet ist und keine Zeichnung von überziehender Kortikalis erkennen läßt. Eine 9 Monate später (Januar 1916) gefertigte Aufnahme zeigt auch hier wieder besseren Salzgehalt, normale Breite des Gelenkspaltes, allerdings auch ein Übergreifen auf die Basis der zugehörigen Grundphalange. Im übrigen sind keinerlei Veränderungen feststellbar, die Handwurzelknochen und ihre Gelenkflächen sind normal.

Analoge Veränderungen finden sich schließlich noch an den Metatarsalköpfchen der beiden Großzehen, und zwar links ausgeprägter als rechts. (Fig. 5). Es besteht hier ein fast die ganze Breite der Epiphyse einnehmender muldenartiger Defekt, in welchen linkerseits die Kappe eingebrochen ist. Rechts ist der Herd oberflächlicher, der Gelenkspalt verwaschen. Nach der Diaphyse hin wird der Erweichungsherd von gut salzhaltigem Gewebe begrenzt. Die übrigen Metakarpalia zeigen nichts besonderes.

Überblickt man den vorliegenden Fall noch einmal ganz kurz, so kann man sagen: Die Erkrankung der Hüften ist mit Sicherheit die als

Malum Coxae oder Osteochondritis deformans juvenilis allgemein bekannte Affektion. Dafür spricht außer dem klinischen Befunde das Röntgenbild und die in Kontrollbildern nachweisbare Heilungstendenz. Ungewöhnlich ist die starke Beteiligung des Schenkelhalses. Der Verlauf ist außerordentlich chronisch, (Pat. wurde durch acht Jahre hindurch beobachtet) und wohl durch die Polyarthritis nicht unbeeinflußt geblieben. Der Endausgang ist schwere Zerstörung des Schenkelhalses, teilweiser Verlust des Femurkopfes und hochgradige arthritische Veränderung des Gelenkes. Ferner steht fest, daß die Köhlersche Krankheit des Naviculare beiderseits vorhanden war. Hinzu kommt noch die röntgenologisch nachweisbare Erkrankung zahlreicher Epiphysen der kurzen Röhrenknochen an Händen und Füßen. Sie wurde beim ersten Auftreten der Polyarthritis erkannt, mußte aber nach dem Röntgenbefunde in ihren Anfängen schon Monate und Jahre zurückliegen. Daß es sich dabei etwa um einen angeborenen Defekt handeln könne, ist von vornherein unwahrscheinlich und durch die noch im Flusse befindlichen Veränderungen des vierten Metacarpale links widerlegt. Auch eine septische Erkrankung kommt nicht in Frage, der fieberfreie, symptomlose Verlauf sprechen dagegen. Bemerkenswert bleiben die geringen objektiven Erscheinungen, welche mit der reichlichen Zerstörung der Knochensubstanz in keinem Einklang stehen. Sie können nur durch die Tatsache erklärt werden, daß die Gelenke nicht beteiligt waren und der Umbau des Knochens sich außerordentlich langsam vollzog.



Fig. 5.

Die zeitliche Übereinstimmung und die Übereinstimmung des klinischen und röntgenologischen Bildes bestätigen die Auffassung früherer Autoren, welche die eingangs erwähnten Epiphysenerkrankungen der Metatarsalia, der Hüfte, des Naviculare usw. als identisch bezeichnen. Für die Knochen der Hand sind meines Wissens osteochondritische Herde noch nicht beschrieben. Wenn man aber annimmt, daß es sich bei der Osteochondritis um eine allerdings nicht sehr häufige Erkrankung der Epiphysen ganz allgemein handelt, wird man sich nicht darüber wundern. Wir fassen den vorliegenden Fall als eine multiple universelle Osteochondritis juvenilis auf, oder vielleicht besser gesagt, wir ziehen folgenden naheliegenden Schluß: es gibt eine Erkrankung des Knochensystems, welche sich in den Epiphysen abspielt; die Osteochondritis deformans coxae, die Köhlersche Metatarsophalangealerkrankung usw. sind die hauptsächlichsten Formen oder Prädilektionsstellen derselben. Ob es sich um einen entzündlichen Vorgang handelt, läßt sich, da die histologische Untersuchung nicht möglich war, für unseren Fall nicht diskutieren. Es bleibt auch fraglich, ob eine Probeexzision die Diagnose gefördert hätte, da nur Anfangsstadien eine befriedigende Erklärung geben können. Die Lokalisation der Herde, das multiple Auftreten derselben, und die wenn auch erst später klinisch nachweisbare Polyarthritis rheumatica sprechen für die Theorie des embolischen Verschlusses der

Endarterien. Tierversuche von J. Koch zeigten, daß das Blut bakterienarm, sogar steril sein kann, während in den Kapillaren des Knochenmarkes zunächst Vermehrung, dann durch Bildung von Antistoffen Untergang und Zerfall der Bakterien stattfindet. Immerhin geht aus unserem Fall bezüglich der Ätiologie hervor: Gegen die Arthritis deformans gelten die von Perthes für die Osteochondritis juvenilis coxae erhobenen Einwände. Die Beschränkung des Prozesses auf die subchondralen Schichten bis tief in die Spongiosa der Epiphyse hinein, die geringe Beteiligung des Gelenkes, die Neigung zu Ausheilung sprechen dagegen. Die bei hochgradigen Verbiegungen vorkommenden arthritischen Veränderungen sind sekundärer Art. Eine Rachitis oder Spätrachitis als Ursache anzunehmen, liegt kein Grund vor: Zeichen derselben wurden nirgends gefunden. Die Bevorzugung distaler Epiphysen bei kurzen Röhrenknochen spricht ebenfalls gegen Rachitis. Man müßte eher erwarten, daß die mit selbständigem Kern angelegten und durch Knorpelknochenfuge mit der Diaphyse verbundenen Epiphysen in erster Linie befallen wären. Gerade das Gegenteil trifft zu.

Daß auch freie Gelenkkörper auf nichttraumatische Weise entstehen können, wurde zuerst von König gelehrt, welcher das Bild der Osteochondritis dissecans aufstellte. Die Beziehung dieser Erkrankung zur Osteochondritis der Hüfte zeigt eine zweite Beobachtung unserer Klinik: Bei dem 18jährigen Landwirt A. K., welcher wegen Osteochondritis def. coxae beiderseits hier in Behandlung stand und drei Jahre nach Beginn seines Leidens mit völlig freier Beweglichkeit der Hüften und negativem Trendelenburgschen Symptom entlassen werden konnte, bestand gleichzeitig der für die Königsche Erkrankung charakteristische keilförmige Herd am medialen Codylus des rechten Oberschenkelknochens. Eine Ausstoßung des Körpers war noch nicht erfolgt, von einem Trauma nichts bekannt.

Zusammenfassung:

1. Die sogenannte Osteochondritis dissecans, Osteochondritis deformans coxae, Köhlersche Krankheit der Metatarsalia, des Navikulare und ähnliche herdförmige Erkrankungen der Epiphysen sind identische Prozesse.

2. Ihre Ätiologie ist nicht sicher bekannt. Zur Rachitis und zur Arthritis deformans stehen sie in keiner engeren Beziehung. Dabei vorkommende arthritische Veränderungen sind sekundärer Art. Direktes Trauma kommt ebenfalls nicht in Frage.

3. Nach unserer Auffassung handelt es sich um einen entzündlichen, allerdings äußerst blande und chronisch verlaufenden Prozeß, welcher sich in den Epiphysen abspielt, wahrscheinlich hervorgerufen durch embolisch-mykotischen Verschluß der Endarterien.

4. Die Möglichkeit der Entstehung von Gelenkmäusen durch direktes Trauma wird dadurch nicht bestritten.

Literatur.

Axhausen, Arch. f. klin. Chir. Bd. 94; Bd. 104, S. 301; Berl. klin. Wschr. 1919 Nr. 12. München. Med. Wschr. 1922 Nr. 24. **Barth,** Arch. f. klin. Chir. Bd. 56; Bd. 112, S. 369; Zentralbl. f. Chir. 1895, S. 977. Chir. Kongr. 1896. **Brandes,** D. Zeitschr. f. Chir. 1914/131; cc. 1920, Bd. 155. Zeitschr. f. orth. Chir. 1916, Bd. 35; Med. Klin. 1921. **Deutschländer,** Zentralbl. f. Chir. 1922 Nr. 4, Nr. 27, 1921 Nr. 39. **Frangen-**

heim, Zentralbl. f. Chir. 1920 Nr. 31; Bruns Beitr. 1909, Bd. 65. **Fromme,** Zentralbl. f. Chir. 1919, 1921. D. med. Wschr. 1919 (Nr. 19) u. 1920. Verhdlg. d. D. Ges. f. Chir. 1920. **Hackenbroch,** Zentralbl. f. Chir. 1921 u. 1922. **Kappis,** D. Zeitschrift f. Chir. 1920, Bd. 157. Arch. f. klin. Chir. 1922. **Kreuter,** Zentralbl. f. Chir. 1920; Bruns Beitr. 1921; Verhdlg. d. Ver. bayr. Chir. 1920. **Köhler,** M. med. Wschr. 1920. **König, Fr.,** Zentralbl. f. Chir. 1905, Chir. Kongr. Verhdl. 1899. **Laewen,** D. Zeitschr. f. Chir. 1920. **Lexer,** Arch. f. klin. Chir. 1904, Bd. 73. **Losser,** D. Zeitschr. f. Chir. 1920, Bd. 152. **Ludloff,** Jahreskurse f. ärztl. Fortbildg. 1910. **Perthes,** D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 107, Zentralbl. f. Chir. 1920. Chir. Kongr. 1913. **Riedel,** Zentralbl. f. Chir. 1922 Nr. 39 u. 41. **Schwarz,** Bruns Beitr. 1914. **Sonntag,** M. med. Wschr. 1922.

Übrige Literaturangaben finden sich unter den obengenannten.

Ueber die Verknöcherung des ersten Rippenknorpels.

(Aus dem pathologischen Institut des Landeskrankenhauses Braunschweig.)

Von **W. H. Schultze,** Braunschweig.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Mit der Verknöcherung des ersten Rippenknorpels hat man sich schon seit langer Zeit beschäftigt. Schon im Jahre 1858 erschien die bekannte Arbeit von W. A. Freund: „Beiträge zur Histologie der Rippenknorpel“, in der die bei der Verknöcherung der Rippen sich abspielenden Vorgänge genau geschildert wurden. Seine Untersuchungen gerieten bald in Vergessenheit, um erst in den letzten 20 Jahren wieder erhöhte Bedeutung zu gewinnen, als man den Beziehungen zwischen Veränderungen des Brustkorbes und den in ihm eingeschlossenen Lungen eingehende Untersuchungen widmete. Besonders bei der Frage der mechanischen Disposition der Lungenspitzen zur tuberkulösen Phthise, soll ja nach Hart eine frühzeitige Verknöcherung des ersten Rippenknorpels neben einer Knorpelverkürzung und Umformung der oberen Thoraxapertur eine ausschlaggebende Rolle für die Entstehung der Spitzentuberkulose spielen. Ich beabsichtige nicht, auf diese Frage näher einzugehen. In einer Arbeit aus dem Jahre 1913 habe ich mich als einer der Ersten gegen die Allgemeingültigkeit der Hartschen Lehre gewandt. Andere Autoren, ich nenne hier Sumita, Ulrici, Sato, Wenckebach und Kretz, neuerdings auch Marchand haben sich mir mehr oder weniger angeschlossen, eine endgültige Stellungnahme der Pathologen für oder wider die Hartsche Lehre ist indeß nicht erfolgt.

Für die Entscheidung hierüber spielt die Frage nach dem Wesen und der Ursache des Verknöcherungsprozesses an der ersten Rippe eine wichtige Rolle. Es ist auffallend, daß dieser Punkt meist nur recht kurz behandelt wird.

Freund unterscheidet in seiner Arbeit die zentrale von der scheidenförmigen Verknöcherung. Erstere sieht er als eine reine Altersveränderung an. Ihr geht ein Degenerationsprozeß im Knorpel voraus, der sich manchmal schon recht früh vom 3.—4. Jahrzehnt an findet und zwar an allen Rippen. Die zweite, die scheidenförmige Verknöcherung, führt er auf eine Perichondritis ossificans zurück, die nach ihm nur am ersten Rippenknorpel vorkommt, besonders dann, wenn er eine angeborene Verkürzung aufweist. Hierbei kommt es zu einer Knochen-

auflagerung auf die Rippe, hauptsächlich an der Vorderfläche an den Muskel- und Bandansätzen. Virchow unterscheidet ebenfalls beide Prozesse und bezeichnet sie als kartilaginäre und suprakartilaginäre Verknöcherung, letztere auf einer Perichondritis ossificans beruhend. Hart schließt sich im großen und ganzen den Feststellungen Freunds an. Auch Sumita kennt beide Formen von Verknöcherung, die zentrale und scheidenförmige, führt letztere aber nicht auf eine Perichondritis zurück, sondern auf ein Fortschreiten der endochondralen Verknöcherung von der Knorpelknochengrenze aus in der Peripherie, während in den zentralen Teil der Ossifikationsvorgang früher durch sogenannten Grenzbalkenabschluß zum Stillstand kommt. Da an der ersten Rippe das Längenwachstum früher aufhört als an den übrigen Rippen, der erste Rippenknorpel auch nicht gelenkig mit dem Sternum verbunden ist, kommt hier das zapfenförmige Vorwuchern von der Knorpelknochengrenze, das zur Bildung der sogenannten Scheide führt, viel ausgesprochener vor, ist aber nicht allein auf die erste Rippe beschränkt.

Nach meinen eigenen Untersuchungen hat man außer der zentralen Verknöcherung, über die wesentliche Differenzen bei den einzelnen Autoren nicht bestehen und die an allen Rippen zu beobachten ist, an der ersten Rippe dreierlei verschiedene Vorgänge zu unterscheiden, die oft miteinander vorkommen und sich deswegen manchmal schwer voneinander trennen lassen, einmal im Sinne Sumitas ein Vorwuchern knöcherner Zapfen endochondral von der Knorpelknochengrenze aus in den peripheren Knorpelschichten, dann vom Perichondrium ausgehende knöcherne Auflagerungen, manchmal ganz isoliert, hauptsächlich an den Bänder- und Muskelansätzen im Sinne einer Perichondritis ossificans und drittens eine vom Knochen ausgehende wohl dem Periost angehörende Brücken- und Spangenbildung. Letzterer Prozeß erstreckt sich nicht nur auf den Knorpel der ersten Rippe, er findet sich auch an den dem Knorpel angrenzenden Teilen der knöchernen Rippe und des Brustbeins, im Bereich des Sternoklavikulargelenkes und des Ligamentum intraclaviculare (Fig. 1). Es findet dadurch eine Deformierung, Verunstaltung des ersten Rippenknorpels und der angrenzenden Knochenteile statt, die mit höckerigen Vorsprüngen und wie im Fluß erstarrten Knochenmassen besetzt erscheinen. In dieser Form findet sich die Veränderung nur an der ersten Rippe, nicht an den anderen Rippen. Wenn man die Beziehungen zu den Lungen, auf die man vor allem immer geachtet hat, ganz außer Betracht läßt und seine Aufmerksamkeit dem übrigen Skelettsystem zuwendet, so findet man bei einer derartigen Veränderung der ersten Rippe stets an der Wirbelsäule das ausgesprochene Bild der Spondylitis deformans, wie es Beneke in der Festschrift zur 69. Naturforscher- und Ärzteversammlung in Braunschweig anschaulich geschildert hat mit den gesimsartigen Vorsprüngen und Randwülsten an den Wirbelkörpern, den Spangenbildungen und Überbrückungen der Zwischenwirbelscheiben und den wie im Fluß erstarrten Knochenmassen. Auch an der Wirbelsäule könnte man, wenn man wollte, von einer scheidenförmigen Verknöcherung der knorpeligen Zwischenwirbelscheiben sprechen. Bei einer ausgesprochenen Verknöcherung des ersten Rippenknorpels dieser Art habe ich auch stets eine ausgesprochene Spondylitis deformans gefunden, und umgekehrt habe ich bei einer Spondylitis deformans, die ihren Sitz in der Hals- und Brustwirbelsäule hatte, nie eine deformierende Verknöcherung der ersten Rippe vermißt. Beide Pro-

zesse sind wesensgleiche Vorgänge und dürften deswegen auch auf die gleiche Ursache zurückgeführt werden können. Genau so wie an der Wirbelsäule haben wir auch an der ersten Rippe ein zwischen zwei Knochen eingeschaltetes Knorpelstück, an dessen Elastizität hohe Anforderungen gestellt werden. Ich glaube, man begeht keinen Fehler, wenn man Vorgänge, die für das Zustandekommen der Spondylitis deformans maßgebend sind, auch für die deformierende Erkrankung des ersten Rippenknorpels in Anspruch nimmt. Das Primäre sehe ich in einer Degeneration des Knorpels, die zu einer Starrheit und Sprödigkeit des Knorpels führt, wodurch Stöße und Erschütterungen, die den ersten Rippenring treffen, durch abnorme mechanische Beanspruchung die Auslösung der pathologischen Knochenwucherungen zur Folge haben. Ich halte es für wahrscheinlich, daß die Veränderung der Brust- und Halswirbelsäule der Rippenknorpelveränderung vorausgeht, und möchte nach dieser Richtung hin auch auf die Ausführungen Loeschkes bezüglich der deformierenden Erkrankung der Schulter hinweisen. Es ist bekannt, daß bei ausgesprochener Spondylitis deformans auch die Beweglichkeit der Rippenwirbelgelenke leidet (Simmonds). Erschütterungen, die die Wirbelsäule treffen, werden dann leichter und ungedämpfter auf den ersten Rippenring übertragen und um so stärker ihre Wirkung entfalten, weil bei der gelenklosen Verbindung der ersten Rippe mit dem Sternum die zweite, federnde stoßabschwächende Gelenkverbindung fehlt. So werden alle von der Wirbelsäule und über den Schultergürtel einwirkenden mechanischen Gewalten auf den ersten Rippenknorpel und seine Verbindungen nur wenig ab-



Fig. 1. 59jähr. Mann. Hochgradige Spondylitis deformans und deformierende Verknöcherung des ersten Rippenknorpels.



Fig. 2. 62jähr. Mann. Spondylitis deformans und Chondropathia deformans des ersten Rippenknorpels.

geschwächt übertragen. Die anderen Rippen sind mit dem Schultergürtel nicht so innig verbunden, sie besitzen auch ihr Rippensternumgelenk und so erklärt es sich, daß wir an ihnen ähnliche Vorgänge fast nie oder wenigstens nur in sehr geringem Maße beobachten. Die so häufig anzutreffende sekundäre Gelenkbildung im Bereich des schwer veränderten ersten Rippenknorpels beweist, wie stark oft die Gewalten sind, die den Knorpel treffen.

Man hat sich darüber gestritten, ob die primären Knorpelveränderungen eine Folge erhöhter Inanspruchnahme oder von Inaktivität sind. Wenn ich mich früher letzterer Ansicht angeschlossen habe, hauptsächlich deswegen, weil wir die Knorpelveränderungen immer erst dann finden, wenn das Knorpelwachstum aufhört, so möchte ich heute meine frühere Ansicht nicht mehr in vollem Umfange aufrecht erhalten. Der Stillstand des Längenwachstums der Rippe, der jeder Knorpelveränderung vorausgeht, mag durch Inaktivität befördert werden, die Knorpelveränderung selbst bedingt wohl entschieden eine mechanische Beanspruchung.

Es erscheint nicht berechtigt, die oben beschriebene Veränderung der ersten Rippe als Altersveränderung zu bezeichnen oder sie zusammen mit einer angeblichen Verkürzung des ersten Rippenknorpels zum Infantilismus zu rechnen. In den Anfängen begegnet man ihr in gleicher Weise wie der Spondylitis deformans schon im besten Mannesalter, und wenn wir sie im Senium oft recht ausgesprochen finden, so müssen wir uns doch immer bewußt bleiben, daß sie sich wahrscheinlich über Jahre, Jahrzehnte hinzieht, ein exquisit chronisches Leiden darstellt. Sie gehört wie die Arteriosklerose und die Spondylitis deformans in die Reihe der Abnutzungskrankheiten.

Es erscheint mir der Erwägung wert, ob man nicht auch die sogenannte Perichondritis ossificans und die Art der scheidenförmigen Verknöcherung, die Sumita beschreibt, ihrem Wesen nach der deformierenden Verknöcherung des ersten Rippenknorpels hinzurechnen und für die Verknöcherung der ersten Rippe ein einheitliches Krankheitsbild, das man vielleicht mit dem Namen der Chondropathia ossificans deformans bezeichnen könnte, aufstellen sollte.

Daß durch die Fixation des ersten Rippenringes eine Disposition zur Erkrankung der Lungenspitzen hervorgerufen wird, möchte ich nach meinen Erfahrungen nach wie vor bezweifeln. Schwieriger ist die Beurteilung, ob Ruhigstellung der Lungen, besonders ausgedehnte Verwachsung der Lungenoberlappen deformierende Rippenknorpelverknöcherung erleichtert. Ich möchte hierüber kein endgültiges Urteil abgeben, glaube aber, daß in der Mehrzahl der Fälle das Leiden von Lungenveränderungen ganz unabhängig ist, in gleicher Weise wie das für die verwandte Erkrankung der Wirbelsäule gilt.

Wie weit bei der chronischen Wirbelsäulenversteifung, der Spondylarthritis ancylopoetica gleichfalls eine deformierende Verknöcherung des ersten Rippenknorpels beobachtet wird, entzieht sich mangels einschlägiger Beobachtungen meiner Kenntnis. In der Literatur habe ich darüber nichts gefunden.

Literatur.

Beneke, Zur Lehre von der Spondylitis deformans. Beiträge zur wissensch. Medizin. Festschrift 59. Vers. d. Naturf. u. Ärzte 1897. **Freund,** Beiträge zur Histologie der Rippenknorpel. Breslau 1858. **Hart,** Über die mechan. Disposition

der Lungen z. tub. Phthise. Stuttgart. E n k e 1906 u. Zeitschrift f. Tuberkulose. Bd. 24 (Literatur). **Loeschke,** Über Wesen und Entstehung d. senilen u. präsenilen deform. Erkrankung der Schulter. Patholog. Gesellsch. 17. 1914. **Marchand,** Zur patholog. Anatomie und Nomenblatur der Lungentuberkulose. Münch. med. W. 1922 Nr. 1. **Sato,** Zur Lehre vom Thorax phthisicus. D. Z. f. Chirurgie 126. 1913 (Literatur). **Schultze, W. H.,** Anomaliene des ersten Rippenringes und Lungentuberkulose. Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose. 26. 1913. **Simmonds,** Über Spondylitis deformans usw. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. VII. 1903/4. **Sumita,** Zur Lehre von den sogenannten F r e u n d schen primären Thoraxanomalien. Deutsche Z. f. Chirurgie. Bd. 113, 1911. **Wenckebach** u. **Kretz,** Lungenspitzentuberkulose und phthisischer Thorax. Münch. m. W. 1918, S. 442 u. Wien. klin. W. 1918, 14. **Ulrici,** Untersuchungen zur H a r t schen Lehre von der mechanischen Disposition d. Lungenspitzen z. tub. Phthise. Beitr. z. Klin. der Tuberkulose. Bd. 32, 1914.

Ueber den sarkomähnlichen Bau der Grawitz'schen Tumoren der Niere.

Von Prof. **Alexander Schmincke.**

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Tübingen.)

Jeder, der öfters Gelegenheit hat, die sogenannten G r a w i t z schen Tumoren der Niere zu mikroskopieren, kennt die ihnen eigene, zum Teil weitgehende Polymorphie. Diese erstreckt sich teils auf den gröberen histologischen Bau — neben den soliden alveolären Formen haben wir solche mit Lumina- und Papillenbildung — teils auf die Geschwulstzellen selbst. Neben typischen Epithelzellen, unter ihnen die charakteristischen „hellen", „hydropischen", findet man unregelmäßig gestaltete, auch mehrkernige Elemente, deren Zugehörigkeit zum Formenkreis der Grawitztumorzellen eben nur durch das Nebeneinander der atypischen Bezirke mit charakteristischen zu erkennen ist, weiter spindelige Zellformen; die letzteren teils in Haufen und Gruppen neben Zellen von epithelialem Habitus, teilweise über größere Strecken der Geschwulst zur Entwicklung gekommen und in sarkomähnlicher Anordnung gelagert. B e n e k e, A s k a n a z y, S a b o l o t n o w, J o r e s haben derartige Fälle mit spindelzelligem Aufbau und sarkomähnlich imponierender Struktur, wobei auch in den Metastasen der Spindelzellentyp teilweise der überwiegende war, bekanntgegeben. Soweit sich diese Autoren über die bemerkenswerte spindelzellige, sarkomähnliche Struktur auslassen, geht ihre Erklärung gleichsinnig dahin, daß es sich dabei um eine rein formale, keine anders zu bewertende Veränderung der Geschwulstzellen handele.

Dieser Standpunkt wurde von N e u h ä u s e r gelegentlich der Bearbeitung morphologisch mit den obigen übereinstimmenden Fällen verlassen. Er nahm an, daß es sich bei den spindelförmigen Zellen der Geschwulst um eine sarkomatöse Umwandlung des Stromas, also modern ausgedrückt, um eine Mutationsgeschwulst handele. L o e n i n g hat an der Hand eines einschlägigen Falles diese Ansicht, unseres Erachtens nach mit Recht, zurückgewiesen, hat den einheitlichen histogenetischen Charakter der typisch epithelialen und der spindeligen Zellen betont und die Ansicht vertreten, daß die formale Änderung in mechanischen Momenten, örtlichen Druck- und Spannungswirkungen ihren Grund habe. Dafür scheint ihm zu sprechen, daß die spindeligen Zellformen

ganz regelmäßig nur in den stärker verdichteten Geschwulstabschnitten anzutreffen waren, während sie in den weichen Geschwulstpartien vollständig fehlten. Bei näherer Überlegung und Durchsicht entsprechender Präparate kann die Loeningsche Erklärung nicht genügen, auch versagt sie für die Fälle, in denen über große Strecken vorwiegend die spindelzellige sarkomähnliche Wachstumform vorhanden ist. Die Untersuchung der Präparate eines eigens beobachteten Falles hat mir eine andere Erklärung für den eigenartigen Wechsel der Zellstruktur in den Grawitzschen Tumoren nahegelegt, die auf endogene, in der Histogenese der Zellen begründete Qualitäten als den maßgeblichen Faktor der sarkomähnlichen Struktur zurückgreift, und die ich hier kurz vorbringen möchte. Ich verdanke die Anregung dazu Kollegen Heidenhain, der mich auf die Ähnlichkeit der Spindelzellformationen mit den metanephrogenen Kappen, die bei der Nierenentwicklung zur Beobachtung kommen, (s. unten) aufmerksam machte.

Ich bringe zunächst kurz das Wesentliche der eigenen Beobachtung.

Es handelte sich um einen 65jähr. Mann, dem zirka ½ Jahr vor seinem Tod die linke Niere wegen einer Geschwulst herausgenommen worden war. Die damalige Untersuchung durch Herrn Dr. Goedel, Graz, ergab einen typischen Grawitz, wobei aber in einigen Bezirken der Geschwulst schon damals eine Polymorphie der Zellen, zum Teil die vorwiegend spindelzellige Form aufgefallen war. Die Geschwulst rezidivierte, und der Patient kam unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens und, nachdem kurz vorher noch eine Geschwulst an der linken Klavikula zur Entwicklung gekommen war, ad exitum.

Bei der Sektion fand sich in der Nephrektomienarbe eine kleinmannsfaustgroße Geschwulst von dem makroskopisch typischen Aussehen eines Grawitz, aus kugeligen, gelben, teilweise bräunlich hämorrhagischen und partiell erweichten Geschwulstknoten zusammengesetzt. Oberhalb der linken Klavikula war ein, offenbar im Periost derselben gewachsener, gänseeigroßer, bräunlich-rötlich gefärbter, kugeliger, mit gelben Einsprengungen versehener, weicher Geschwulstknoten vorhanden; auch in der Schilddrüse fanden sich weiche, kugelige, gelbgefärbte Metastasen vom Charakter der Primärgeschwulst. In Leber und Lunge waren jedoch Geschwulstknoten bis zu Gänseeigröße von einem makroskopisch ganz anders aussehenden Gewebe eingelagert. Es war dieses relativ derb, weißlich, glänzend, fleischig und sah durchaus aus wie Sarkomgewebe. Mikroskopisch zeigten nun die Nierenrezidivgeschwulst fast überwiegend, die der Schilddrüse und der Klavikula in allen zur Untersuchung gekommenen Teilen typischen Charakter eines Grawitz: rundliche, walzenförmige Geschwulstzellenkomplexe mit hellen, Fett- und Glykogen führenden Zellen; daneben fanden sich in der Rezidivgeschwulst auch Stellen, die nur aus Spindelzellen bestanden und den Eindruck eines Spindelzellensarkoms machten. Gewissermaßen als Bindeglieder und „Übergangsformen" zwischen den beiden Zellextremen ließen sich Bilder deuten, wo neben charakteristischen hellen Zellen auch polymorphe, teilweise fetthaltige, teilweise fettfreie Elemente von eiförmiger und spindeliger Gestalt lagen, die letzteren dicht bei- und hintereinander in faszikulärer Anordnung, die ersteren epithelartig, deutlich in ihren Zellgrenzen voneinander abgesetzt. Die Untersuchung der Leber- und Lungenmetastasen ergab vorwiegend spindelzelligen Bau.

Also kurz zusammengefaßt, zeigte die Untersuchung des Falles die nun schon wiederholt gesehenen frappanten Bilder des Nebeneinandervorkommens von epithelialen und spindeligen, sarkomähnlichen Zellformen, die den Gedanken an eine Mischgeschwulst nahelegen können, deren Erklärung mir jedoch in der histogenetischen Ableitung der Geschwulstzellen gegeben zu sein scheint. Ich muß hierzu kurz auf die Nierenentwicklung eingehen, wobei ich den grundlegenden Ausführungen Schreiners folge:

Danach entsteht die Nierenanlage (in für Reptilien, Vögel, Säugetiere und Mensch prinzipiell gleichartiger Weise) aus dem nephrogenen Gewebe, welches sich seinerseits aus der Mittelplatte, dem Mesodermteil, welcher in den mittleren

Partien des Embryos die Urwirbel mit den Seitenplatten verbindet, herleitet. Die Mittelplatte besteht aus zwei Blättern, einem, welches die laterale Urwirbellamelle mit der parietalen Seitenplatte verbindet, und einem, das in ähnlicher Weise die medioventrale Urwirbellamelle mit der viszeralen Seitenplatte in Zusammenhang bringt. Lateral von der Mittelplatte verläuft der Wolffsche Gang (medial liegt die primitive Aorta). Die dorsalen Teile der Mittelplatte werden jungen Bindegewebszellen ähnlich, die ventralen Partien bewahren ihr epitheliales Aussehen und verlieren den Zusammenhang mit dem Coelomepithel. Diese ventralen Teile sind das nephrogene Gewebe. Bald ordnen sich diese Zellen zu soliden Kugeln, den Anlagen der Urwirbelkanälchen. Die anfangs zusammenhängenden soliden Kugeln trennen sich dann voneinander; sie bekommen ein Lumen, nehmen an Größe zu und senden gegen den Wolffschen Gang einen Fortsatz, der mit ihm in Verbindung tritt. Der bindegewebige Teil der Urniere nimmt von der dorsalen Partie der Mittelplatte seinen Ursprung. Die Urnierenkanälchen entstehen aber nicht im ganzen Bereich des Wolffschen Ganges bis zu seiner Einmündung in die Kloake (in der Regel im 31. Urwirbelsegment). Die unmittelbar proximalwärts von der Einmündungsstelle gelegenen Segmente lassen ein bedeutend komplizierteres Verhalten erkennen als die weiter kranialwärts gelegenen. Im 31. Segment entsteht als eine hohle, von einem einschichtigen Epithel ausgekleidete Ausstülpung der mediodorsalen Wand des Wolffschen Ganges nicht weit von der Einmündungsstelle desselben in die Kloake der Nierengang, welcher in das nephrogene Gewebe hineinwächst. Durch das Wachstum des Nierenganges in dorsaler Richtung wird das vorher dem Wolffschen Gang direkt anliegende nephrogene Gewebe von ihm entfernt und bekommt jetzt eine zu diesem mehr dorsale und mediale Lage. Der Nierengang nimmt in der nächstfolgenden Zeit an Länge zu und bekommt eine mehr dorsale Richtung. Sein Endteil erweitert sich und bildet das primäre Nierenbecken, welches sich von dem stilförmigen Teil, der das letztere mit dem Wolffschen Gang verbindet, i. e. der Ureter, deutlich absetzt. Gleichzeitig sondert sich aus dem nephrogenen Gewebe die das primäre Nierenbecken umgebende Partie von der übrigen ab, indem ihre Zellen sich dichter zusammendrängen und einen epithelialen Charakter annehmen. Diese Partie stellt mit der sie nach außen umgebenden lockeren Partie des nephrogenen Gewebes die Matrix der Nachniere, das metanephrogene Gewebe, dar, und zwar bildet das erstere die Innen-, das zweite die Außenzone. Die früher im 30. Segment bei jüngeren Embryonen gebildeten Urnierenkanälchenanlagen entwickeln sich in der folgenden Zeit nicht weiter und bilden sich zurück. Ihre Grenze wird bei den älteren Embryonen immer undeutlicher, ihre Form immer unbestimmter. In den Zellen der Urnierenkanälchen, wie auch sonst in denen des nephrogenen Gewebes im Bereich des 30. Segments treten dann kleine Körnchen auf, deren Zahl mit dem Wachstum des Embryos immer mehr zunimmt. Gleichzeitig wird derjenige Teil des nephrogenen Gewebes, welcher sich zwischen dem letzten Urnierenkanälchen, das mit dem Wolffschen Gang in Verbindung tritt und der proximalen Grenze der Innenzone des metanephrogenen Gewebes befindet, immer dünner, bis es zuletzt nicht mehr nachzuweisen ist. Die ursprüngliche Nierenanlage gehört also dem 31. Segment an und ist direkt distalwärts von der Urniere, medial von der Vena cardinalis inf. gelegen. Diese Lage ändert sich mit dem Wachstum des Embryos, indem die Nierenanlage in proximaler Richtung emporwächst. Dabei dreht das primäre Nierenbecken sich mit seiner dorsalen Wand nach außen, so daß die Abgangsstelle des Ureters mehr nach innen zu liegen kommt. Bald darauf wachsen von dem primären Nierenbecken mehrere Paare von Seitenästen aus, die Nierengangäste. Die Wand des Nierenbeckens ist von dem zusammenliegenden Mantel der Innenzone des metanephrogenen Gewebes bekleidet. Beim Vorwachsen der Nierengangäste wird der Zellmantel geteilt und jeder der beiden Äste wächst mit einem kleinen Mantel, der sich zu ihnen verhält, wie früher zu dem ungeteilten Becken peripherwärts. Die Zellmäntel sitzen mützen- und kappenförmig den Gangästen auf und bestehen aus dicht beieinander gelagerten ei- und spindelförmig gestalteten Zellen; sie bilden die metanephrogenen Zellkappen (Abb. s. z. B. Broman, Fig. 361. p. 425). Aus den metanephrogenen Zellkappen gehen die Harnkanälchenanlagen einschließlich der Glomeruli, aus den Nierengangästen, das ableitende Gangsystem hervor. Es schnüren sich dabei aus den metanephrogenen Zellkappen Zellgruppen ab, die kugelig werden, ein Lumen bekommen und sich bei ihrem Längenwachstum S-förmig winden, wobei der Glomerulus durch löffelartige Ausbreitung des unteren, dem Nierenbecken benachbarten Teil des Kanälchens und Ausfüllung der löffel-

artigen Vertiefungen durch gefäßführendes Mesenchym sich bildet. Der obere Teil des Harnkanälchens öffnet sich in das inzwischen wiederholt geteilte, zu den Sammelröhren ausgewachsene Nierengangsystem. Das interstitielle Gewebe entsteht aus der Außenzone des metanephrogenen Gewebsstranges; möglicherweise beteiligt sich das umgebende Mesoderm an der Bildung der Kapsel noch mit. Wie Schreiner hervorhebt, ist die Abgrenzung der Außenzone gegen das umgebende Mesodermgewebe immer unscharf, und es ist nicht sicher zu entscheiden, ob der Außenzone auch von hier aus noch Bildungsmaterial für die Kapsel zugeführt wird. Auch zwischen Innen- und Außenzone fehlt die scharfe Abgrenzung, was wahrscheinlich darauf beruht, daß die letztere Zellelemente enthält, welche denjenigen, die die Außenzone bilden, homodynam sind.

Die Entwicklungsgeschichte der Niere zeigt, wo die für unsere Betrachtung wichtigen Punkte liegen, nämlich in dem Vorhandensein eines aus ei- und spindelförmigen Zellen bestehenden Blastems, der metanephrogenen Zellkappen, das die entwickelungsphysiologischen Potenzen der Harnkanälchenbildung besitzt und nacheinander realisiert; also zunächst solide strangförmige, dann bläschenförmige und tubuläre Strukturen bildet. Dieses Blastem entstammt einer mesodermalen Matrix, die Epithel- und Mesenchymbildungsvermögen besitzt. Stehen wir auf dem Standpunkt — und daran dürfte nach den zahlreichen, im Anschluß an die Stoerkschen Ausführungen veröffentlichten Arbeiten der letzten Jahre (ausführliche Zusammenstellung derselben siehe bei W. und W. Gerlach) kein Zweifel sein — daß die Grawitzschen Tumoren aus dem Nierengewebe selbst auf Boden entwicklungsgeschichtlicher Störungen entstehen, so ist die Parallele der in den Grawitzschen Tumoren zur Beobachtung kommenden histologischen Formationen mit den bei der normalen Nierenentwickelung durchlaufenen gegeben. Gerade die histogenetischen Beziehungen waren es ja, die Stoerk und Andere, z. B. Ipsen, zur Ablehnung der hypernephrogenen Genese der Grawitzschen Tumoren veranlaßten; nur verlegt Stoerk den Zeitpunkt der den formalen Anlaß zur Geschwulstbildung abgebenden Entwicklungsstörung entsprechend den von ihm beobachteten Geschwulstbildern relativ spät und läßt nur in einem kurz von ihm zitierten Fall mit Beimengung glatter Muskelfasern eine frühere embryonale Periode gelten. Andere Autoren (Wilson und Willis, W. und W. Gerlach) legen ihn dagegen früh, und auch ich möchte diese Auffassung vertreten und als Grundlage für die Grawitzschen Tumoren eine in früher Zeit der Nierenentwickelung zurückzudatierende Störung postulieren. Ich erachte den onkogenetischen Terminationspunkt für den maßgeblichen Faktor des zur Beobachtung kommenden histologischen Bildes und den Wechsel der Struktur als die Folge der mehr weniger weit vorgeschrittenen Ausdifferenzierung, welche die dem normalen Entwickelungsgang homologen und äquivalenten Formationen zeitigt. Die spindelzelligen Partien in den Grawitzschen Tumoren im besonderen sind meines Erachtens histogenetisch begründet und den metanephrogenen Zellkappen und dem undifferenzierten metanephrogenen Gewebe der Innenzone gleichzusetzen, nicht der Ausdruck eines sekundären, durch akzidentelle Ursachen bedingten Geschehens, und ich möchte glauben, daß diese uns ja onkologisch durchaus geläufige Auffassung den tatsächlichen Verhältnissen gerecht wird. Diese Auffassung bringt die Grawitzschen Tumoren mit den sogenannten Mischgeschwülsten der Niere — den embryonalen Adenosarkomen — in enge Beziehung. Der Schritt von den ersteren zu den letzteren ist nur ein kleiner; es erscheinen so die Nierenmischgeschwülste als die den embryo-

nalen Gewebscharakter noch reiner zur Schau tragenden Schwestergeschwülste der Grawitzschen Tumoren, und es erweitert sich die zuerst wohl von Stoerk aufgestellte Reihe der Nierengeschwülste vom Adenom bis zu den Grawitzschen Tumoren noch über diese hinaus bis zu den Mischgeschwülsten, wobei wir auch diejenigen Formen unter ihnen, die Muskulatur und Skelettgewebe aufweisen, auf einen nephrogenen Gewebskomplex, der die in ihm vorhandenen mesenchymalen Potenzen, wenn auch in qualitativ abnormer Weise zur Ausbildung gelangen läßt, zurückführen.

Literatur.

Askanazy, Ziegl. Beitr. 14, 1893. **Beneke,** Ziegl. Beitr. 9, 1891. **Broman,** Normale und path. Entwicklung des Menschen. 1911. **Gerlach, W. u. W.,** Ziegl. Beitr. 60. **Ipsen,** Ziegl. Beitr. 54. **Jores,** Deutsch. med. Wochenschr. 1894. 9. p. 208. **Löning,** Ziegl. Beitr. 44. **Neuhäuser,** Arch. f. klin. Chir. 1906. 79. **Sabolotnow,** Ziegl. Beitr. 41. **Schreiner,** Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. 71. 1902. **Stoerk,** Ziegl. Beitr. 43. **Wilson** und **Willis,** Journ. of med. Research. 24, 1911. Zit. nach Gerlach.

Ein Beitrag zur Methode der Durchblutung isolierter Organe.

Von Prof. **Dr. C. Jacobj**
Vorstand des pharmakologischen Instituts zu Tübingen.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Ein tieferes Verständnis der in den einzelnen Organen ablaufenden normalen, wie pathologischen Lebensvorgänge, zumal auch hinsichtlich ihres Stoffwechsels, und damit die Grundlage für eine wirkliche Organ-Physiologie und Pathologie wird wohl erst dann gewonnen werden, wenn es gelingt, die verschiedenen Warmblüterorgane durch einen künstlichen Blutkreislauf, auch losgelöst vom Körper, längere Zeit so am Leben zu erhalten, daß die in ihnen ablaufenden Lebensvorgänge in ihren wesentlichen Grundlagen als denen des normalen Lebens gleich betrachtet werden können, so daß man in der Lage ist, die bei dem Zustandekommen der Leistung eines jeden Organs beteiligten, innerhalb und außerhalb desselben liegenden verschiedenen Faktoren experimentell von einander zu trennen und sie dann einzeln in ihrer Bedeutung für die spezifische Leistung durch systematische Veränderung ihres Wirksamwerdens klarzustellen.

Schon vor über 50 Jahren ist das Verfahren der Durchblutung isolierter Organe zunächst in einfacher Form von Carl Ludwig und seinen Schülern in Leipzig in die Methodik der physiologischen Untersuchungen eingeführt, später von Schmiedeberg und seiner Schule im pharmakologischen Institut zu Straßburg zur Lösung wichtiger Stoffwechselfragen herangezogen und dann mit der Zeit weiter ausgebaut worden. Bei Untersuchungen an isolierten Organen drängt sich aber immer wieder die Frage auf, inwieweit kann bei solch künstlicher Durchblutung eines Organes mit einem einigermaßen normalen Weiterleben seiner Ge-

webe gerechnet werden, welche die weitere Frage nach sich zieht, welche Bedingungen müssen bei einem Durchblutungsverfahren erfüllt sein, damit die Lebensvorgänge in möglichst normaler Weise erhalten bleiben? Die Antwort auf beide Fragen wird selbstverständlich sehr verschieden ausfallen können, je nachdem, welche Lebenserscheinungen jeweils Gegenstand der Untersuchung sein und an welchem Organ sie beobachtet werden sollen.

Es ist klar, daß die verschiedenen Organe verschiedener Tierarten bei der Isolierung sich sehr verschieden verhalten werden, je nachdem sie für ihr Leben und Funktionieren eines geringeren oder lebhafteren Stoffwechsels bedürfen. So können bekanntlich die Organe von Kaltblütern infolge ihres trägen Stoffwechsels unter sonst günstigen Bedingungen ihr Leben und ihre Tätigkeit noch bei recht dürftigem Blutstrom, ja sogar ganz ohne solchen lange Zeit aufrecht erhalten, wie dies z. B. bei dem zu Untersuchungen so ausgiebig herangezogenen Herzen, sowie Muskelnervenpräparat des Frosches der Fall ist.

Schwierigkeiten, die Lebensvorgänge nach der Isolierung längere Zeit normal zu erhalten, bieten deshalb vor allem die Organe von Warmblütern und zwar diejenigen am meisten, welche einen besonders regen Stoffwechsel für ihre Funktion verlangen, und deshalb auf einen sehr lebhaften Blutstrom mit ausgiebiger Atmung der Gewebe angewiesen sind. Ein lebhafter Stoffwechsel ist aber nur möglich bei einer hohen chemischen Reaktionsfähigkeit des funktionellen Protoplasmas und verlangt deshalb neben höherer Temperatur auch einen lockeren Aufbau, d. h. hochdispersen Zustand der Protoplasmakolloide, der wiederum einen hohen Quellungszustand, d. h. größeren Wassergehalt der Gewebe voraussetzt. So wird man von vornherein erwarten dürfen, daß im allgemeinen von den spezifischen funktionellen Geweben die wasserreichsten diejenigen sind, deren Funktion mit dem lebhaftesten Stoffwechsel verbunden ist, und daß sie deshalb auch diejenigen sein werden, bei welchen die Erhaltung ihrer Lebenseigenschaften und Leistungen nach der Isolierung die größten Schwierigkeiten bereitet. Es dürfte dies im wesentlichen auch wohl zutreffen, denn ordnet man die lebenswichtigen Organe nach ihrem Wassergehalt,[1]) so ist die graue Hirnrinde mit einem Gehalt von 83—93 Prozent, der sogar noch das Blut mit 78—80 Prozent übertrifft, an erste Stelle zu setzen. In der Tat dürfte sie aber auch wohl das empfindlichste und am schwierigsten bei der Isolierung normal funktionierend am Leben zu erhaltende Gewebe sein. Ihr würden sich dann aber sogleich die Nieren mit 81—83 Prozent anschließen. Schon im Körper sind sie bekanntlich dasjenige Organ, welches die größte Blutstromgeschwindigkeit besitzt und sich auch durch die große Empfindlichkeit gegen Störungen der Zirkulation auszeichnet. Schon nach kurzer Stromunterbrechung erweist sich ihre Funktion als geschädigt, wie das Auftreten von Eiweiß im Harn beweist. Außerdem dürfte aber für die Funktion der Niere auch die Pulswelle nach Dauer, Stärke und Form im Hinblick auf die Entwicklung und Wirkung der Rückstoßelevation[2]) als ein für den Sekretionsvorgang bedeutsames Moment zu betrachten sein. So ist klar, daß die Anforderungen, welche bei der Durchblutung isolierter Nieren an die Methode zu stellen sind, wenn die normale Funktion erhalten bleiben soll, besonders hohe sein werden. Da aber andererseits die Nieren anatomisch besonders günstige Bedingungen für die Isolierung bieten, und sich Schädigungen ihrer Funktion an der Hand der Menge und der chemischen Zusammensetzung des gelieferten Sekrets verhältnismäßig leicht nachweisen lassen, so wird man wohl mit Recht die Nieren als das geeignetste Prüfungsobjekt für die allgemeine Leistungsfähigkeit einer Durchblutungsmethode heranziehen können.

An die Nieren würden sich dann mit ca. 82 Prozent Wassergehalt Pankreas, und Nebennieren [1]) anschließen, welche indessen bisher zur künstlichen Durchblutung noch nicht herangezogen zu sein scheinen, obgleich sich gewiß manche wichtige Frage bei guter Durchblutung an ihnen würde lösen lassen. Die Funktionen des Herzens (79 Prozent), sowie der Skelettmuskeln (75—77 Prozent), des Magen-

---

[1]) Vierordt, Daten und Tabellen, 1906, S. 446 u. S. 195 (Blut) S. 377 (Nieren) (Pankreas, Nebennieren) S. 378, 379. Rückenmark S. 447, Nerven S. 446.

[2]) cf. Zur Mechanik der Nierensekretion, München, med. Wochenschrift. 1911, Nr. 36.

darmkanals (74—79 Prozent) dürften schon weniger empfindlich sein und sich leichter normal erhalten lassen, zumal soweit es sich um ihre motorischen Lebenserscheinungen handelt, die automatisch erfolgen, oder durch entsprechende künstliche Reize auslösbar sind und zu unmittelbar wahrnehmbaren Bewegungserscheinungen führen.

Das Rückenmark mit nur 66—74 Prozent,[1]) die peripheren Nerven mit 68—72 Prozent und die Leber und Haut mit 69—72 Prozent scheinen aber widerstandsfähiger und bei Durchblutung verhältnismäßig leichter reaktionsfähig zu erhalten sein, als man zunächst annahm [3]).

Die Leber nimmt allerdings bei der Durchblutung eine besondere Stellung schon dadurch ein, daß bei ihr normalerweise die Sauerstoffzufuhr nur eine verhältnismäßig beschränkte und wesentlich durch die kleine Arteria hepatica besorgte ist, da bei ihr ja die Hauptblutzufuhr für ihre offenbar überwiegend chemisch-synthetische Tätigkeit durch die Vena portae erfolgt, deren Blut bereits das Kapillarsystem des Darmtraktus passiert und hier seinen Sauerstoff zum großen Teil schon abgegeben, dafür aber die Spaltprodukte der verdauten Nahrung aufgenommen hat. So bedarf denn auch die Leber für ihre chemische Funktion offenbar weniger des O, da ihre Aufgabe nicht im Freimachen von Energie unter Oxydationsvorgängen besteht, als vielmehr in der Umformung und dem Aufbau von Molekülkomplexen, die sie aus dem Material der Nahrung entnehmend, in eine dem Organismus adäquate, für seinen Aufbau und seine funktionelle Betätigung nötige Form überzuführen hat. Sollte also die Leber richtig wie im Körper durchblutet werden, so müßte ihr durch die Arterie ein gut arterialisiertes Blut unter hohem Druck, durch die Vena portae aber ein solches unter geringem Druck zugeführt werden, wie ich es seinerzeit bei Versuchen, welche ich (cf. S. 286) 1896 für eine Untersuchung Dr. Pfaffs ausführte, unter Anwendung einer besonderen Modifikation der Versuchsanordnung getan habe. Der Portal-Blutstrom dürfte dabei weniger O-reich sein, sollte dafür aber die zum Umbau entsprechender Moleküle geeigneten Bausteine enthalten, wie es z. B. bei den v. Schröderschen Versuchen über die Bildung des Harnstoffs aus kohlensaurem Ammon der Fall war.[4])

Ebenso liegen bei der zweckmäßig mittelst negativen Drucks künstlich geatmeten Lunge schon dadurch ganz besonders günstige Verhältnisse für die Erhaltung des Lebens ihrer Gewebe vor, weil hier die vollständige Arterialisierung des Blutes, die bei anderen Organen Schwierigkeiten bereiten kann, durch die Funktion der Gewebe der Lungen selbst besorgt wird. Auch besitzt das Gefäßsystem der Lunge einen sehr großen und, wie es scheint, konstanten Querschnitt, da diese Gefäße nicht unter Nerveneinfluß stehen, so daß es dem Blutstrom wenig Widerstand bietet und bei normaler Entfaltung der Lunge sehr große Blutmassen ohne erheblichen Widerstand durchläßt.

Schon dieser kurze Überblick zeigt, daß die Anforderung an die Versuchsbedingungen für eine erfolgreiche Durchblutung auch bei den verschiedenen Organen des Warmblüters, entsprechend ihren Lebensbedürfnissen, sehr verschieden sein können, wobei zweifellos auch noch die Tierart wichtige Unterschiede bedingt. Dennoch dürften sich die beiden eingangs gestellten Fragen ganz allgemein wohl dahin beantworten lassen, daß, **wenn es gelingt, einem isolierten Organ genau das gleiche Blut wie im Körper, gleichtemperiert, in gleich vollkommener, Arterialisierung, unter genau den gleichen physikalischen Stromverhältnissen wie im lebenden Körper zuzuführen und ebenso dafür zu sorgen, daß das Blut unter den gleichen Bedingungen wie im Körper durch die Vene das Organ wieder verläßt und dabei Außentemperatur, Verdunstung und Lagerung des Organs denen im Körper gleichgemacht werden, dann kein einsehbarer Grund vorliegt, warum ein solches Organ nicht in seinen gesamten Zellen ungestört fortleben und nicht ebenso wie im Organismus seine verschiedenen Lebenserscheinungen und Funktionen**

---

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 15. Bildungsstätte des Harnstoffs, S. 383 und v. Frey, Arch. f. Phys. Jg. 1885 Sppl. S. 547.

[4]) v. Schröder, Harnstoffbildung, l. c. p. 385 ff.

aufrecht zu erhalten imstande sein sollte, insoweit nämlich, als diese Funktion nicht von außer ihm liegenden, nervösen Innervationsvorgängen oder von bestimmten Substanzen abhängig sind, welche im Körper ihm immer wieder mit dem Blut zugeführt werden, während sie aus dem künstlichen Blutstrom allmählich verschwinden[5]), oder von Substanzen gehemmt werden, welche, im Organ entstehend, im Körper aus dem Blut eliminiert werden.[6]) Man wird also, mit anderen Worten gesagt, erwarten können, daß, **wenn einem unter den obigen Voraussetzungen des Blutstroms isolierten Organ die für seine Funktion nötigen Stoffe in entsprechender Menge mit dem Blut zugeführt und die von ihm gebildeten Stoffwechselprodukte aus demselben entfernt werden, sich dasselbe dann in seinen Lebensvorgängen und spezifischen Leistungen ebenso verhalten muß, wie wenn es nach Durchtrennung seiner gesamten nervösen Verbindungen im Organismus belassen wäre und nur noch durch den Blutstrom und die in demselben kreisenden Bestandteile in Wechselwirkung mit dem übrigen Körper stände.**

Für die Berechtigung dieser Auffassung dürften aber die neuerdings mit Transplantation von Nieren erzielten Erfolge sprechen, bei welchen diese trotz ihrer erwähnten großen Empfindlichkeit ihre Funktionsfähigkeit behielten.[7])

Einen wichtigen Punkt wird man dabei allerdings nicht übersehen dürfen, daß nämlich **mit der Loslösung der Organe vom Nervensystem** nicht nur die für die spezifisch motorischen und sekretorischen Funktionen nötige, vom Zentrum kommende Innervation aufhört, welche sich ja eventuell durch elektrische Reizung der am isolierten Organ befindlichen peripheren Nervenbahnen, wenn nötig zum Teil ersetzen ließe, sondern daß gleichzeitig **auch der Einfluß der Gefäßnerven ausgeschaltet wird, so daß bei Isolierung eines jeden Organs die Gefäßmuskeln ihren Tonus, soweit er von diesen Nerven abhängig ist, verlieren,** demzufolge mit der Isolierung in der Regel zum mindesten eine Neigung der Gefäße zu Erweiterung verbunden sein wird. Die weitere Folge hiervon wird aber sein, daß an solchen Organen bei der künstlichen Zufuhr des Blutes schon unter dem Einfluß normalen Blutdrucks eine Hyperämie des Organs zu erwarten ist, und sich die lokalen Einflüsse auf die Gefäßwand nun um so stärker geltend machen werden.

---

[5]) Letzteres kann die Folge der die betreffenden Substanzen eliminierenden Funktion des Organs selbst sein, z. B. Harnstoff bei der Niere, oder aus anderen Gründen eintreten wie z. B. das Verschwinden des Suprarenins aus dem Blut durch Oxydation. Eine Verarmung des Blutes an solchem, für die Lebensvorgänge einzelner Organe nötigem Material ließe sich ja aber, wenn nötig, um eine bestimmte Funktion zu erhalten, unschwer durch künstliche Zufuhr der betreffenden Substanzen zum Blut verhindern, und würde man dabei Gelegenheit haben, die Bedeutung dieser Substanz für die Funktion klarzustellen.

[6]) Solche Anhäufung nachteilig wirkender Stoffwechselprodukte könnte aber verhindert werden, entweder durch wiederholt erneute Zuführung frischen Blutes, oder durch Eliminierung mittelst eines dazu geeigneten Organes, welches parallel dem ersten in den Blutkreislauf eingeschaltet wird, wobei vor allem wohl Lunge und Nieren in Frage kämen. In dieser Hinsicht würde also die Niere selbst wieder besonders günstige Verhältnisse für die Beseitigung ihrer eigenen Stoffwechselprodukte bieten, ebenso wie die gut geatmete Lunge für die Entfernung der in ihren Geweben gebildeten COO und die Zufuhr des von ihren Geweben verbrauchten O selbst sorgt.

[7]) Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden 1922. Abt. V, Tl. 1, Heft 2, S. 267 ff. u. 279.

Von einer mäßigen Hyperämie würde ja nun freilich ein ungünstiger Einfluß auf die spezifische Funktionsfähigkeit des Organs zunächst wohl kaum zu befürchten sein, da ja physiologischerweise mit der Steigerung der Funktion eines Organs auch eine stärkere Blutzufuhr zu demselben in der Regel verbunden zu sein pflegt und auch nötig ist, schon um den erforderlichen O und das sonstige zur Leistung nötige Material herbei-, die COO und entstehenden Abbauprodukte aber fortzuschaffen.[8])

Für die Technik der künstlichen Durchblutungsmethoden ist aber diese Erschlaffung der Arterien isolierter Organe infolge Aufhebung des Gefäßnerventonus von erheblicher Bedeutung, denn **es wird hier schon eine geringe Steigerung des arteriellen Druckes** über die Norm und eine damit verbundene übermäßige Blutzufuhr **dazu führen können, daß die Kapillaren,** welche nun nicht mehr durch die vom Zentrum aus wie bisher reflektorisch bewirkte Regulierung der Weite der zuführenden Gefäße vor Überlastung geschützt sind, **in ihrer Wand überdehnt werden.** Solche Überdehnung, auch wenn sie nur kurze Zeit anhält, wird dann aber sehr leicht zu Lockerung und vermehrter Durchlässigkeit der Kapillarwand führen und damit zum Auftreten der bekannten Ödeme Veranlassung geben, die ihrerseits dann eine Schädigung, eventuell auch das Absterben der funktionellen Gewebe bedingen. Dieser Punkt verdient somit, wie wir später sehen werden, bei der Regulierung des künstlichen Blutstromes ganz besondere Beachtung, ist aber offenbar bisher nur wenig berücksichtigt worden.

Sollen also isolierte, künstlich durchblutete Warmblüterorgane normal am Leben und bei Funktion erhalten werden, so muß, wie aus dem Gesagten ersichtlich sein dürfte, vor allem dafür Sorge getragen werden,

1. daß die Beschaffenheit des durchströmenden Blutes in Zusammensetzung und vor allem auch in seiner Arterialisierung der des normalen im Körper zirkulierenden möglichst vollkommen entspricht;
2. daß die mechanischen Verhältnisse des künstlichen Blutstromes im Organ denen des normalen natürlichen dauernd gleich gehalten werden.

Sieht man sich nun die verschiedenen, bisher verwendeten älteren und neueren Methoden darauf hin an, inwieweit bei ihnen diese beiden Grundforderungen erfüllt sind, so ergibt sich zunächst hinsichtlich des ersten Punktes, daß bisher bei allen Verfahren das zur Anwendung gebrachte Blutmaterial von dem natürlichen, im Körper kreisenden hinsichtlich der Zusammensetzung nach den verschiedensten Richtungen hin zum Teil wesentlich abweicht. (Cf. Tigerstedt, phys. Meth., Bd. I, p. 53.)

Wurde doch bisher meist defibriniertes, vielfach sogar gleichzeitig verdünntes Blut benützt, oder aber ein Blut, das zwar ungerinnbar gemacht war, aber statt mit dem aus den Blutegelköpfen isolierten, seit 1905 im Handel käuflichen, tatsächlich völlig indifferenten Hirudin (cf. später Seite 288), durch Zusatz von Substanzen, welche pharmakologisch keineswegs als indifferent zu betrachten sind, ganz abgesehen von den zur Durchspülung verwendeten Salzlösungen, die das Blut wirklich zu ersetzen schon deshalb nicht in der Lage sein dürften, weil bei ihnen die O-Übertragung nicht in gleichem Umfang und in gleicher Weise wie bei Blut erfolgen kann, da sie nicht eine entsprechende Aufnahmefähigkeit für O

[8]) Es ließe sich auch der fehlende Nerventonus, wenn nötig, durch kontinuierlichen Zusatz entsprechender, ganz geringer Suprareninmengen zum Blut wohl ersetzen. Ihn auf diese Weise, den Bedürfnissen des Organs entsprechend regulierend anzupassen, dürfte aber doch sehr schwer sein.

wie das Hämoglobin besitzen, aus ihnen aber auch nicht der O in der dem Bedürfnis entsprechenden Weise durch die beim Stoffwechsel in den Geweben gebildete COO freigemacht werden kann, wie es beim Blut der Fall ist.

Auch hinsichtlich der mechanischen Verhältnisse des Blutstromes ist aber bei keiner der bisher beschriebenen Methoden wirklich sichergestellt, daß nicht durch abnorme Druckverhältnisse die soeben besprochene Gefahr der Schädigung der Kapillarwand durch Überdehnung eintritt und unter Ödembildung die Lebensvorgänge schwer geschädigt werden. So wird man sich nicht wundern dürfen über vielfache Mißerfolge und darüber, daß bisher die Methode noch nicht dazu geführt hat, tiefere Einblicke in die Lebensvorgänge zu gewinnen, wie es mit ihr möglich sein würde, wenn sie den gestellten Anforderungen entspräche. Ja, daß man z. B. noch nicht einmal sicher zu sagen in der Lage ist, ob wirklich der Defibrinierung des zur Durchströmung verwandten Blutes eine so wesentliche Bedeutung für die Erhaltung der normalen Funktion der Organe, speziell auch der Nieren, zukommt, wie dies vielfach angenommen wird.

Soll unter Benutzung der Methode mittelst systematischer Forschung ein klarer Einblick in die Art des Zustandekommens der verschiedenen Lebenserscheinungen und Funktionen der Organe gewonnen werden, so ist es vor allem nötig, daß man in der Lage ist, tunlichst alle bei dem Zustandekommen der zu erforschenden Lebenserscheinung beteiligten Wirkungsfaktoren zu erfassen und zunächst in ihrer Wirkung normal und konstant erhalten zu können, da nur, wenn diese Konstanz sichergestellt ist, die Möglichkeit sich bietet, nun durch planmäßige Veränderung des Wirksamwerdens des einzelnen Faktors dessen Bedeutung für den Endeffekt der Erscheinung klarzustellen und so allmählich, je mehr Faktoren derart untersucht sind, ein immer klareres Bild von den Beziehungen des Zusammenwirkens sämtlicher Faktoren zu gewinnen, das heißt die einzelne Erscheinung in ihren Grundlagen zu erkennen und zu beherrschen. Will man nun bei Durchblutungen die normale Konstanz der verschiedenartigen in Frage kommenden Grundfaktoren sicherstellen, so dürfte es sich empfehlen, daß man zunächst einmal mit den doch wohl am leichtesten überseh- und beherrschbaren physikalischen Verhältnissen des Blutstroms beginnt und diese am natürlichen Kreislauf im Körper möglichst nach allen Seiten hin richtig zu erfassen sucht, um dann diejenigen des künstlichen Blutstroms so zu gestalten, daß sie möglichst in keinem wesentlichen Punkt von dem im Körper gegebenen normalen abweichen und sich als solche konstant erhalten lassen. Schon dies zu erreichen, bietet indessen, wie die Erfahrung lehrt, mehr Schwierigkeiten, als man erwartet. Es erscheint aber gerechtfertigt, trotzdem zunächst die Kräfte auf dieses Ziel zu konzentrieren, da die bisherigen Mißerfolge, vor allem die so leicht auftretenden und die Versuche zum Scheitern bringenden Ödeme darauf hinweisen, daß Abweichungen von den normalen Verhältnissen im Arterien- und Venenstrom oder abnorme Schwankungen des Druckes in Form des Pulses es sind, welche Veränderungen der Strömungsverhältnisse in dem so wichtigen Kapillargebiet bedingen, die hier dann zu abnormer Durchlässigkeit der Gefäßwände führen und sowohl den Gaswechsel, als auch die Ernährung der Gewebe eventuell eher und mehr zu schädigen geeignet sind, als dies durch die bei der Defibrinierung des Blutes entstehende Abweichung in der Zusammensetzung des Blutes der Fall sein dürfte.

Andererseits dürften aber auch gerade die bisher erzielten Erfolge lehren, daß, je besser es jeweils durch Ausgestaltung der Methodik gelungen ist, den künstlichen Blutstrom physikalisch nach den verschiedenen Richtungen hin dem natürlichen wirklich dauernd gleichzugestalten und zu erhalten, in umso weiterem Umfang es möglich war, auch so empfindliche Organe, wie selbst die Nieren, doch wenigstens einige Zeit bei wirklich normaler Funktion zu erhalten. Ist es doch tatsächlich und zwar sogar mit defibriniertem Blute bei vollkommener Arterialisierung desselben und sorgfältiger, regulierender Unterhaltung eines dem natürlichen annähernd gleichartigen, künstlichen Blutstromes bereits gelungen, von einer völlig isolierten Hundeniere während 40 Minuten über 4½ ccm eines normalen, eiweißfreien, sauerreagierenden und Harnstoff in 100 Mal höherer Konzentration als das Blut enthaltenden Sekrets, d. h. wirklich normalen Harn zu erhalten. [9])

Dementsprechend darf denn wohl auch erwartet werden, daß, wenn bei Ausbildung der Methodik zunächst nur einmal alle bei dem normalen Blutstrom im Körper in Frage kommenden mechanisch-physikalischen Momente auch beim künstlichen Blutstrom entsprechend zur Geltung gebracht werden, es schon hierdurch in weitem Umfange möglich sein wird, die einzelnen Funktionen der isolierten Organe, soweit sie nicht vom spezifisch funktionellen Nerveneinfluß abhängen, auch für längere Zeit so zu erhalten, daß man in der Lage sein wird, an solchen Organen die in ihnen sich abspielenden Lebensvorgänge durch Veränderung der bei ihrem Zustandekommen beteiligten Faktoren systematisch gründlich zu erforschen.

Nachdem ich als Assistent bei Prof. Schmiedeberg 1888 mich der Methode der künstlichen Durchblutung isolierter Organe zugewendet hatte, habe ich deshalb bis 1897, in welcher Zeit ich mich mit der Ausgestaltung der Methode eingehend beschäftigte, von den eben dargelegten Gesichtspunkten ausgehend, zunächst vor allem mein Augenmerk auf die volle Beherrschung der mechanischen Stromverhältnisse gerichtet und dabei, wie auch in späterer Zeit die im vorstehenden dargelegten Auffassungen gewonnen. Erst als mir dies Ziel im wesentlichen durch meinen zuletzt verwendeten, im Straßburger Schlachthaus aufgestellten Apparat erreicht zu sein schien, habe ich mich nachdrücklichst der Frage der Aufhebung der die Verwendung wirklich normalen Blutes bei der Durchblutung unmöglich machenden Blutgerinnung zugewandt, und gelang es dann auch, dieses Hindernis zu überwinden.

Für eine erfolgreiche Tätigkeit auf dem Gebiet der Durchblutung isolierter Organe gestalteten sich mir die Bedingungen zunächst in Straßburg äußerst günstig. Kurze Zeit, nachdem mein erster Durchblutungsapparat [10]) im pharmakologischen Institut aufgestellt und in Benutzung genommen war, bot sich mir durch die Güte des bekannten Physiologen, Prof. Miescher, Gelegenheit, denselben auf dem ersten internationalen Physiologenkongreß 1889 zu Basel in Tätigkeit zu demonstrieren.

Bei seiner weiteren Verwendung wurde der Apparat dann noch von mir verbessert [11]) und dann in der medizinischen Gesellschaft zu Straßburg im Betriebe vorgeführt. Hierbei bot sich mir Gelegenheit, im Vortrage auf die großen Vorteile hinzuweisen, welche es haben würde, wenn man derartige

[9]) cf. diese Mitteilung, S. 283 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29, p. 35.

[10]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 388 ff.

[11]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 25. Sobieranski hat lediglich die durchbluteten Nieren untersucht, sich aber sonst mit der Durchblutung in keiner Weise befaßt. Es beruht somit auf einem Irrtum, wenn Kobert 1902 in den „Intoxikationen“, Bd. 1, S. 176, von dem von Sobieranski verbesserten Jacobjschen Hämatisator spricht. Ebenso beruhen die ähnlichen Angaben von Skutul auf Irrtum. cf. Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 123, S. 259.

Durchblutungsversuche unmittelbar in einem großen Schlachthause ausführen könnte, wo, ohne daß besondere, teure Versuchstiere nur für die Versuche getötet zu werden brauchen, die nötigen großen und deshalb handlichen, leicht zu präparierenden Organe der verschiedenen Schlachttiere[12,13]) während der Schlachtzeit nebst beliebiger Menge ihres Blutes stets zur Verfügung stehen, so daß, wenn auch einmal eine Präparation mißlingt, sofort ein Ersatzorgan und Blut nach Bedarf ohne Schwierigkeit beschafft werden kann. Diese Anregung gab dem bekannten Physiologen, Prof. Dr. Goltz, der damals gleichzeitig Stadtverordneter war, Anlaß, Herrn Oberbürgermeister Dr. Back für die Sache zu interessieren, welcher es erreichte, daß der Stadtrat einen großen, ursprünglich für die Trichinenschau bestimmten, leerstehenden, mitten im städtischen Schlachthaus gelegenen Raum mit allen nötigen Einrichtungen zu einem Laboratorium ausgestalten ließ und mir zur Ausführung von Durchblutungen zur Verfügung stellte. Wenige Monate, nachdem dort der noch weiter verbesserte, sich nun aufs beste bewährende Apparat in Gebrauch genommen und eine Untersuchung über das Schicksal des Zuckers im Stoffwechsel eben begonnen war, erhielt ich einen Ruf als Vorstand der physiologisch-pharmakologischen Abteilung des kaiserlichen Gesundheitsamts zu Berlin, dem ich nach Ansicht der Fakultät unbedingt folgen mußte.

Wennschon ich den Apparat, soweit er mit eigenen Mitteln gebaut war, mit nach Berlin nehmen konnte, fanden sich doch weder dort, noch später in Göttingen oder in Tübingen die im Straßburger Schlachthauslaboratorium gebotenen, günstigen Bedingungen für die Beschaffung des Schlachttiermaterials, für welches der gesamte Apparat nun einmal berechnet war, wieder.
Die weitere Ausbildung des Durchblutungsverfahrens und die Ausführung der verschiedensten Untersuchungen, welche ich mit dem Apparat anstellen zu können gehofft hatte, waren mir damit für unabsehbare Zeit abgeschnitten. Auf Grund der während des Betriebs im Straßburger Schlachthauslaboratorium gemachten günstigen Erfahrungen habe ich aber die Überzeugung gewonnen, daß für eine erfolgreiche Entwicklung der Untersuchung an isolierten Organen, zumal bei uns in Deutschland, wo die wissenschaftlichen Universitätsinstitute nur noch über geringe Mittel verfügen, es von größter Bedeutung wäre, wenn man sich wie damals in Straßburg entschließen würde, für solche Untersuchungen besondere Laboratorien in großen Schlachthäusern einzurichten. Die Ausnützung der Schlachthäuser für die biologische Forschung verdiente, zumal in Hinsicht auch hierauf wohl mehr Beachtung, als ihr bisher geschenkt worden ist. Ich glaube deshalb, auch an dieser Stelle, auf diesen Punkt einmal besonders hinweisen zu dürfen.

Da ich seit meinem Fortgang von Straßburg nicht wieder Gelegenheit fand, den großen, für Organe von Schlachthaustieren berechneten Apparat aufzustellen und zu verwenden, blieben die seit Überführung desselben in das Straßburger Schlachthaus 1896 an ihm vorgenommenen Verbesserungen und unter diesen auch diejenige, welche die oben erwähnte so nötige Druckregulierung ermöglicht, unveröffentlicht. Nachdem in Göttingen alle Versuche, die Durchblutungn wieder aufzunehmen, fehlgeschlagen waren, entschloß ich mich später in Tübingen unter Verwertung der inzwischen gewonnenen Erfahrungen einen ganz neuen Apparat zu bauen, zu dessen Betrieb schon eine so geringe Blutmenge genügte, daß auch unter Benützung der gewöhnlichen kleinen Versuchstiere, Kaninchen und Katzen, die Versuche angestellt werden konnten. Im Sommer 1914 war es endlich möglich, diesen neuen Apparat mit den später zu erwähnenden verschiedenen Verbesserungen ausgestattet unter Beihilfe unseres bekannten, inzwischen verstorbenen Universitätsmechanikers Dr. med. h. c. E. Albrecht und seines Werkführers, Herrn Haasis, aufzustellen. Die ersten Vorversuche unter Benützung von Kaninchen und Verwendung hirudinisierten Blutes waren begonnen, als der große Krieg ausbrach und der Apparat wieder auseinander genommen werden mußte, um die Gummiteile vor Verderben zu schützen.

---

12) Die, wie es scheint, auch mit Rücksicht auf ihre Widerstandsfähigkeit denen von Kaninchen offenbar vorzuziehen sind.

13) Das Material von Kalb, Schwein und Hammel scheint besonders widerstandsfähig (Lunge), jedenfalls viel besser als Kaninchen.

Nach Schluß des Krieges war die Beschaffung des zur Wiederaufstellung und Inbetriebnahme des Apparates nötigen Materials vor allem der verschiedenen Gummiteile, aber auch der Versuchstiere und des nun für die Gewinnung ungerinnbaren, normalen Blutes in Frage kommenden Hirudins infolge der unerschwinglichen Preise, und da bekanntlich von der Regierung äußerste Sparsamkeit gefordert wurde, unmöglich geworden. So mußte denn bisher wiederum auf die Wiederaufnahme von Versuchen mit diesem neuen Apparat verzichtet werden, und war es so bisher auch noch nicht möglich, die Methode in ihrer neuen Form auf ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen. Ich befand mich deshalb denn auch leider nicht in der Lage, der freundlichen Aufforderung von Herrn Kollegen, Geheimrat Dr. Abderhalden, Folge zu leisten, und für sein großes Werk der biologischen Methodik, in das selbstverständlich nur erprobte Methoden Aufnahme finden konnten, eine Beschreibung der neuen Versuchsanordnung zu liefern.

Als an mich aber die Aufforderung erging, mich mit einem Beitrag an der dem alten Straßburger Freund und Kollegen, Herrn Geheimrat Professor Dr. M. B. Schmidt zu widmenden Festschrift zu beteiligen, glaubte ich, die seit der letzten Publikation an dem Apparat angebrachten Verbesserungen und einige der inzwischen auf diesem Gebiet gemachten Beobachtungen und gewonnenen Erfahrungen, welche vielleicht später für andere bei künftigen Untersuchungen an isolierten Organen von Nutzen sein könnten, als Zeichen meiner freundschaftlichen Verehrung für diesen Jubelband zusammenstellen zu dürfen, in der Hoffnung, daß dieser Gegenstand auch in Erinnerung an die gemeinsam verlebte Straßburger Zeit sein Interesse finden möge.

So sei es denn gestattet, im Anschluß an die bereits gegebenen allgemeinen Gesichtspunkte noch einen kurzen Blick auf die Entwicklung der Durchblutungsmethodik zu werfen, und zu sehen, wie es allmählich gelungen ist, die hinsichtlich der mechanischen Verhältnisse des Blutstromes bestehenden Mängel zu überwinden.

Bei den ersten unter Carl Ludwigs Leitung [14]) in Leipzig von Schmidt[15]) und anderen [16 17 18 19]), und später auch von Schmiedeberg und seinen Schülern angewandten einfachsten Durchblutungsverfahren wurde nur dafür gesorgt, daß körperwarmes, defibriniertes Blut der gleichen Tierart den auf Körpertemperatur erwärmten, vor Verdunstung geschützten Organen unter konstantem, tunlichst dem Blutdruck entsprechendem Druck in die Arterie des Organs eingeleitet wurde und nach Passieren desselben wieder aus der Vene unbehindert ausfließen konnte. Die Arterialisierung des aufgefangenen venösen Blutes geschah durch Schütteln mit Luft oder Durchleiten eines Luftstroms durch dasselbe, eventuell in besonderem Apparat (v. Schröder), worauf dann das sich beim Stehen unter dem Schaum abscheidende, blasenfreie, sauerstoffgesättigte Blut wieder in das, das Organ versorgende, auf Körpertemperatur erwärmte Reservoir gebracht wurde. Die für eine solche Durch-

---

14) C. Ludwig u. A. Schmidt, Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch den reizbaren Säugetiermuskel strömen. Ludwigs Arbeiten, 3. Band, Leipzig 1868, S. 1. (Berichte d. sächs. Ges. d. Wiss. 1868, S. 16—28.)

15) Alexander Schmidt, Die Atmung innerhalb des Blutes. Ludwigs Arbeiten, 2. Band, Leipzig 1867, S. 99. (Bericht der sächs. Ges. d. Wiss. 1867, S. 113—120.)

16) v. Frey, cf. Anm. 29.

17) J. J. Müller, Über die Atmung in der Lunge. Ludwigs Arbeiten, 4. Band, Leipzig 1869, S. 37. (Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1869, S. 152—157.)

18) A. Mosso, Von einigen neuen Eigenschaften der Gefäßwand. Ludwigs Arbeiten, 9. Band, Leipzig 1874, S. 156 ff. (Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1874, S. 306—313.)

19) K. Skutul, Über Durchströmungsapparate. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 123, S. 249—273, 1908.

blutung benötigte Blutmenge betrug meist 1—1½ Liter. Es wurde zu den Versuchen neben frischen Organen von Hunden vor allem solche aus dem Schlachthaus verwendet.

Mit diesem Verfahren wies Ludwig vor allem die Oxydationsvorgänge in den Organen an Hand der Blutgasanalyse nach, während von Schmiedeberg und seinen Mitarbeitern, wie bekannt, eine Reihe wichtiger, wie man es auffaßte, unter Mitwirkung des lebenden Gewebes erfolgende chemische Vorgänge in den Organen, sowohl oxydativer wie synthetischen Art festgestellt wurden, unter denen vor allem erinnert sei an die Harnstoffsynthese (v. Schröder)[20]) in der Leber, die Hippursäurebildung aus Benzoesäure und Glykokoll[21]), sowie die Oxydationen des Salizyl- und Benzaldehyds in Salizyl- und Benzoesäure[22]) in der isolierten Niere. Bei solchen Durchblutungen, zumal an Schlachthausorganen trat aber, wenn das Blut unter normalem Blutdruck in das Organ einströmen gelassen wurde, wie ich selbst aus den anfänglich noch zu meiner Zeit im pharmakologischen Institut angestellten Versuchen weiß, und ebenso von Frey[16]) angibt, unter Verminderung des Blutstromes meist nach einiger Zeit Ödembildung ein, weshalb man mit mehr oder weniger subnormalem Druck den Versuch zu beginnen pflegte, um, wenn dann mit eintretender Ödembildung der Durchfluß nachließ, ihn durch allmähliche Steigerung des Drucks wieder zu heben, da man vor allem Wert darauf legte, daß das zu untersuchende Blut möglichst oft das Organ passiert habe und so ausgiebig Gelegenheit zur Einwirkung des lebenden Gewebes auf die betreffenden, ihm zugesetzten Substanzen gegeben war.

Daß bei solchen Schlachthausorganen, zumal den so empfindlichen Nieren, die beim Transport im Wärmekasten zum Institut oft ½—1 Stunde ohne Zirkulation waren, bei Wiederherstellung des künstlichen Blutstromes ein auch nur annähernd normales Leben kaum zu erwarten war, ist klar. Daß aber andere Organe, zumal bei dauernder starker Abkühlung, eine längere Stromunterbrechung ertragen, davon konnte ich bereits 1896 bei der Einweihung des oben erwähnten Schlachthauslaboratoriums den Straßburger Gemeinderat überzeugen, indem ich demselben einen Darm mit lebhafter Peristaltik demonstrierte, welcher vorher 24 Stunden im Gefrierkeller des Schlachthauses aufbewahrt und dann wieder mit künstlich lebenswarmem Blutstrom durchströmt wurde. Schon damals ein Beweis, daß an sich manche Organe, zumal gut abgekühlt, lange Zeit auch ohne Blutstrom ihre Lebensfähigkeit behalten und wieder ihre Lebenserscheinungen zu zeigen vermögen, wenn sie von einem dem normalen gleichwertigen Blutstrom wieder durchsetzt werden. Der Versuch beweist aber auch die oben erwähnte Widerstandsfähigkeit der glattmuskeligen Organe hinsichtlich ihrer motorischen Funktion. Ob ein solcher Darm sich ebenso normal hinsichtlich seiner sekretorischen und Resorptionsfähigkeit verhält, ist bisher allerdings, soweit mir bekannt, noch nicht festgestellt.

Spätere von Sobieranski[23]) ausgeführte intravitale Färbungsversuche an derart mit der alten Schmiedebergschen Methode von mir durchbluteten und noch dazu unmittelbar aus dem Tier in den künstlichen Blutstrom eingeschalteten Hundenieren zeigten aber auch, daß selbst unter so günstigen Bedingungen in solchen Nieren schon nach kurzer Zeit ein großer Teil der Zellen sich im Zustande des

---

[20]) W. v. Schröder, Über die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 15, S. 364 ff.

[21]) Bunge u. Schmiedeberg, Über die Bildung der Hippursäure. Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, S. 247. A. Hoffmann, Über die Hippursäurebildung in der Niere. Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 7, S. 233.

[22]) O. Schmiedeberg, Über Oxydationen u. Synthesen im Tierkörper. Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 14, S. 288.

[23]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 29, S. 32 ff.

Absterbens befindet, da diese im Gegensatz zu normal lebenden Zellen diffus gefärbt waren. Außerdem haben aber bekanntlich auch die Versuche von Jaquet[24]) später zu dem Ergebnis geführt, daß jedenfalls Oxydationsvorgänge, wie z. B. die oben erwähnte Bildung der Salizylsäure aus Salizylaldehyd nicht unbedingt als an Lebensvorgänge geknüpft aufzufassen sind, da sie unter dem Einfluß von Fermenten auch dann zustande kommen, wenn das Blut durch völlig abgetötete Organe geleitet wird. Aus dem Nachweis solcher Oxydationsvorgänge und ihrer Umfänglichkeit wird deshalb für die Beurteilung der Lebensenergie und Leistungsfähigkeit des funktionellen Gewebes eines solchen isolierten Organs, d. h. in diesem Falle der durchbluteten Niere, ein Schluß nicht gezogen werden können. Die bei derartigen Versuchen aus dem Ureter austretende Flüssigkeit hat man denn auch im allgemeinen nicht als sezernierten Harn, sondern in Hinblick auf die meist gleichzeitig auftretenden Ödeme als Transudat in die Harnwege aufgefaßt[25]) und ist dementsprechend ein normales Leben und Funktionieren des Nierenparenchyms bei Anwendung dieses Durchblutungsverfahrens auch gar nicht erwartet worden. Es fehlt bei dieser Versuchsanordnung ein für den Blutstrom im allgemeinen und die Funktion der Niere offenbar ganz besonders wichtiger Faktor, nämlich die im Körper durch die einzelne Herzkontraktion erzeugte Druckschwankung des Pulses mit ihrer auch für den Rückstrom des Blutes so bedeutsamen Kompression der Venen und Gewebe[26]), sowie durch sie hervorgerufene, entsprechend dem hydraulischen Widderstoß wirkende Rückstoßelevation[27]) im Glomerulus, welcher, wie man doch wohl annehmen darf, eine wichtige Rolle bei der Harnbildung zukommt.[28])

Als v. Frey[29]) bei Ludwig seine Untersuchungen über den Stoffwechsel der arbeitenden Muskeln anstellen wollte, sah er sich, schon um die Blutgase quantitativ bestimmen zu können, genötigt, die Anordnung so zu verändern, daß das Blut mittelst einer künstlichen Herzpumpe in einem geschlossenen Kreislauf sich bewegte, in den eine die Arterialisierung des Blutes im geschlossenen System ermöglichende Vorrichtung, d. h. eine künstliche Lunge, eingeschaltet war.

v. Frey weist auch bereits auf die Bedeutung hin, welche der durch seine Herzpumpe erzeugten Pulsschwankung für die Erhaltung eines guten gleichmäßigen Blutstromes in den Organen dadurch zukommt, daß sie eine Senkung der Blutkörperchen und Einkeilung derselben in den feinen Gefäßgabelungen und die daraus folgende Verstopfung der feinsten Gefäße, wie sie bei konstantem Druck nachweislich sehr viel eher und umfänglicher zustande kommt, verhindert.

---

[24]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 29, S. 395.

[25]) von Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 22, S. 55.

[26]) Jacobj, Die pharmakologischen Grundlagen für Anwendung der Schlafmittel. Vortrag i. Württ. ärztl. Landesverein, Württ. med. Korrespbl. 1909, Sep.-Abz. S. 4.

[27]) cf. Münchener med. Wochenschrift 1911, Nr. 36.

[28]) Gerade über diese Art des Einflusses des Pulses auf die Harnsekretion würden sich bei isolierten, künstlich durchbluteten Nieren bei entsprechender Anordnung der Versuche, wie ich solche am neuen Apparat getroffen hatte, wertvolle Aufschlüsse erlangen lassen.

[29]) v. Frey u. Gruber, Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter Organe. Du Bois-Reymonds, Arch. f. Physiologie, 1885. Suppl., physiolog. Abt., S. 519 ff.

Als Herzpumpe verwandte v. Frey nun aber eine einfache, mit zwei Ventilen versehene Spritze. Bei dieser konnte allerdings die mit dem einzelnen Pumpenstoß ausgeworfene Blutmenge durch Verstellung des Pumpenkolbens reguliert werden. Das jeweils ausgeworfene Blut mußte dann aber bei dem Fehlen jedes in der Leitung eingeschalteten elastischen Moments, auch ohne sonst irgendwie ausweichen zu können, das Organ passieren und so eventuell, wenn der Durchfluß nicht schnell erfolgen konnte, eine verhängnisvolle Stauung in demselben bedingen. So mußte v. Frey, wie auch spätere Experimentatoren, deren Durchblutungsmethode der gleiche Mangel anhaftete, die Erfahrung machen, daß sich sehr bald, entsprechend dem oben Gesagten, bei den Organen Ödeme einstellten, falls nicht der Blutdruck erheblich unter der Norm gehalten wurde, d. h. statt normal 120—160 mm, beim Hund nur etwa 44—66 mm Hg betrug.

Bei diesem geringen Druck sank dann aber die Geschwindigkeit des Blutstromes so ab, daß derselbe den Gaswechsel in den Geweben, wie v. Frey selbst zugibt, nicht mehr in normaler Weise zu unterhalten imstande war. Ein normales Funktionieren der isolierten Organe konnte also auch hier nicht wohl erwartet werden.

Seine Vorrichtung zur künstlichen Atmung des Blutes mittelst Ausbreitung des venösen Blutstroms über eine Trommel, welche in abgeschlossenem Luftraum, dessen COO ständig absorbiert und durch O ersetzt wurde, rotierte, vermied allerdings in äußerst sinnreicher Weise die sonst bei der künstlichen Arterialisierung mittelst Lufteinblasung sehr störend wirkende Schaumbildung. Sie scheint aber doch offenbar nicht immer für eine vollkommene Arterialisierung genügt zu haben und ist als feine Präzisionsmechanik teuer und schwer zu beschaffen.

Beim Zusammenstellen meines ersten Apparates 1888 hatte ich deshalb zwar den geschlossenen Kreislauf von v. Frey aber ohne diesen Atmungsapparat übernommen, suchte jedoch statt des harten, von der Pumpe unmittelbar erzeugten Pulsstoßes, der durch Überdehnung die Gefäßwände zu leicht schädigen konnte, eine weichere, der natürlichen ähnlichere Pulsschwankung durch Einschaltung elastischer Momente in die Leitung zu erzielen.

Als Herzpumpe wurde deshalb, wie aus der näheren Beschreibung des Apparates im Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakolog., Bd. 26, S. 388 u. Abb. S. 391 u. Tafel V ersichtlich, ein mit zwei Ventilen versehener, elastischer Gummiballon verwendet und als elastisches, den Stromstoß abmilderndes Moment in das Reservoir, in welches sich der etwa 50 ccm fassende Herzballon entleerte und von dem aus das Blut in das Organ floß, eine Luftmasse eingeschaltet. Die ausgeworfene Blutmenge und mit ihr die Größe der Pulsschwankung konnte durch Verschieben des Pumpballons unter der die Kompression desselben bewirkenden spitzwinkligen Wippe beliebig reguliert werden. Diese letztere aber wurde durch eine Exzenterscheibe niedergedrückt und durch eine Feder wieder aufschnellen gelassen, wobei die Exzenterscheibe derart geformt war, daß die Entfernung ihrer Peripheriepunkte vom Drehpunkt in ihrer Länge den Druckkoordinaten der normalen Pulskurve entsprach.

Alle diese Einrichtungen, welche die Pulsschwankung möglichst der natürlichen anpassen sollten, konnten indessen, wie mir von vornherein klar war, nicht verhindern, daß, wenn sich die Gefäße des Organs plötzlich erweiterten oder aus irgendwelchen Gründen verengten, der Blutdruck, sei es unter die Norm fiel, oder aber, was gefährlicher war, erheblich über dieselbe stieg, in welch letzterem Falle die bereits wiederholt erwähnte Schädigung der Gefäßwände durch Überdehnung zu gewärtigen war, welche dann durch Ödembildung dem Versuch ein Ende

machte. Man hätte also durch jeweiliges Verschieben des Herzballons das Pulsvolumen der wechselnden Gefäßweite anpassen müssen.

Solche erhebliche akute Veränderungen der Gefäßweite treten nun aber sehr häufig, ja, wie schon v. Frey[30]) beobachtete und sich auch sehr bald bei meinen Versuchen herausstellte, fast regelmäßig nach Eröffnung des künstlichen Kreislaufes in isolierten Organen ein. Sie sind offenbar vor allem dadurch bedingt, daß, wie bereits erwähnt, infolge des Fortfalls des Gefäßnerventonus die lokalen Einflüsse der chemischen Beschaffenheit des Blutes auf die Elemente der Gefäßwand, vor allem die Gefäßmuskeln stärker hervortreten. Unter diesen Einflüssen spielt aber offenbar der Gehalt des Blutes an O, resp. COO, sowie die sich in den Geweben ansammelnden Stoffwechselprodukte eine große Rolle.

Selbstverständlich muß während dem Überführen des Organs aus dem natürlichen in den künstlichen Kreislauf, infolge der damit verbundenen Blutstromunterbrechung, unter Verbrauch des vorhandenen Sauerstoffs ein Mangel an diesem und eine Anhäufung von COO und intermediären Stoffwechselprodukten eintreten, so daß die Gefäßmuskeln in einen Erstickungszustand geraten, bei welchem sie gelähmt werden und erschlaffen. Nach Wiedereröffnung des künstlichen Blutstroms mit frischem, voll arterialisiertem Blut erholen sich die Gefäße aber wieder und nehmen nun ihren Tonus wieder auf, wobei es eventuell zunächst zu einer hyperkompensatorischen Verengerung kommt. In dieser Zeit stellen sie dem Strom einen erheblichen Widerstand entgegen, was zur Folge hat, daß die Durchflußmenge durch das Organ, nachdem sie im ersten Stadium der Erschlaffung eine sehr starke war, nun plötzlich abnimmt und bei gleicher Leistung der Herzpumpe der Blutdruck gewaltig über die Norm ansteigt. Allerdings wird, wenn man nun den Zufluß herabsetzt und abwartet, es nach einiger Zeit von selbst wieder zu einer Erweiterung der Gefäße und Einstellung auf einen mittleren Druckwert kommen, welchem dann das Zeitvolumen der Pumpe angepaßt werden kann. Wie es scheint, hat aber dieser Vorgang der Stromverminderung die Experimentatoren häufig dazu veranlaßt, in dem Stadium des sich wieder einstellenden Gefäßtonus, um das Sinken des Stromes, über dessen Ursache man sich nicht klar war, zu verhindern, den Blutdruck zu erhöhen, womit dann sogleich von vornherein die Veranlassung zur ersten Ödembildung gegeben war, da nun dieser Druck bei Nachlassen des Gefäßtonus die Kapillaren überdehnte. Das Richtige ist, in diesem Stadium dafür zu sorgen, daß dem Organ kein überschüssiges Blut zugeführt wird, was durchzulassen es nicht in der Lage ist.[31])

Solche Schwankungen im Gefäßtonus werden sich aber auch, zumal nach Injektion oder Zusatz von Giften zum Blut, aber auch sonst im weiteren Verlauf eines Versuches einstellen, sobald das dem Organ zufließende Blut nicht in seiner Zusammensetzung ganz gleichmäßig bleibt und nicht stets sehr gut arterialisiert wird, da die Gefäße, wie schon erwähnt, auf ein Absinken des Sauerstoffgehalts des Blutes und Anhäufung von unvollkommen abgebauten Stoffwechselprodukten eventuell auch unter Absinken seiner Alkaleszenz äußerst empfindlich reagieren, wie dies ja auch von v. Frey[32]) in besonderen Versuchen konstatiert wurde. Es weist dies aber darauf hin, daß die Regulation der Gefäßweite und damit des Blutstromes auch im Körper offenbar keineswegs bloß auf nervöse Erregung hin erfolgt, sondern auch auf Grund rein lokaler Momente zustande kommen kann.

Es kommt also offenbar für ein gutes Funktionieren des Organs, ganz abgesehen von der für seine spezifische Funktion eventuell an sich nötigen O-Zufuhr, auch im Hinblick auf den Gefäßtonus und der von ihm abhängenden Stärke des Blutstroms sehr darauf an, daß einerseits das durchströmende Blut dauernd gleichmäßig, am besten aber absolut mit Sauerstoff gesättigt wird, andererseits aber auch dafür gesorgt ist, daß, wenn einmal eine Tonussteigerung in den Gefäßen eintritt, das von der gleichmäßig arbeitenden Herzpumpe zugeführte, überschüssige Blut, welches das Organ nun durchzulassen nicht mehr in der Lage ist, Gelegenheit hat, auszuweichen, ohne die Kapillaren durch Überdehnung zu schädigen und Flüssigkeit aus der Blutbahn in die Gewebe zu pressen, und so zu Ödembildung

---

[30]) v. Frey, l. c. 1885, p. 539.

[31]) Schon Schmiedeberg hat deshalb auf Grund der Erfahrung, daß bei Anwendung sofortigen Normaldruckes leicht Ödeme auftreten, sei es dauernd mit subnormalem Druck durchblutet, oder erst langsam den Druck ansteigen lassen und so die Ödembildung hintangehalten.

[32]) l. c. S. 540.

zu führen. Der normale Blutdruck des Tieres muß aber, um ein gutes Funktionieren der Organe zu sichern, auch bei der mit der Funktion entsprechend verbundenen Erweiterung der Arterien zur Wirkung kommen können. Denn man darf nicht vergessen, daß nach den Hamburgerschen Untersuchungen[33]) wir Veranlassung haben, anzunehmen, daß aus dem Blutstrom zwar, wenn er unter mäßigem Druck langsam die Kapillaren durchsetzt, Material durch die Wand zur Ernährung der Gewebe in diese austritt, daß aber ein die Kapillaren unter starkem Gefälle durchsetzender schneller Blutstrom, wie er sich beim Funktionieren eines Organs normalerweise einstellt, nicht nur den Geweben auf Grund des Gasdruckes mehr O mit den Blutkörpern zuführt und die gebildete COO ebenfalls auf Grund des Gasdruckgefälles abführt, sondern auch offenbar bewirkt, daß aus den umgebenden Geweben die diffusionsfähigen Abbauprodukte, welche beim Funktionieren des Organs als Folge des gesteigerten Stoffwechsels sich in den Geweben ansammeln, in die Gefäßbahn angesaugt und vom Blutstrom beseitigt werden. Dieser Vorgang ist aber auch schon für die normale Erhaltung der einfachen Lebensvorgänge, auch wenn keine besondere Tätigkeit des funktionellen Gewebes vorliegt, zweifellos von Bedeutung. Eine solche Absaugung der Stoffwechselabbauprodukte durch ein starkes Kapillargefälle aus dem funktionierenden Gewebe des isolierten Organs wird aber nur bei bester, der natürlichen wirklich gleichkommenden Blutströmung im Organ zu erwarten sein.

Da bei dem Wechsel des Querschnitts der Gefäße es unmöglich ist, die Konstanz des normalen Blutdrucks durch einmalige Anpassung des Pulsvolumens, der Herzpumpe und der Pulszahl zu sichern, so mußte bei der Versuchsanordnung die Einrichtung so getroffen werden, daß nach einmal erfolgter Einstellung des Pulsvolumens und der Pulszahl des künstlichen Herzens auf die Norm, der Blutdruck dadurch auf konstanter Höhe erhalten werden konnte, daß man von der das Blut dem Organ zuführenden Leitung unmittelbar vor ihrem Eintritt in das Organ eine **Nebenleitung abzweigte, welche das überschüssige Blut, unter Umgehung des Organs, direkt in die das Venenblut zum Herzen zurückführende Leitung abfließen zu lassen erlaubte.** Die Menge des durch diese Nebenleitung abfließenden Blutes wurde zunächst mittelst einer den verbindenden Schlauch komprimierenden Schraubenklemme ständig auf Grund des Druckes, welchen ein in die Leitung vor Eintritt in das Organ angeschlossenes Manometer zeigte, mit der Hand reguliert.

Diese Einrichtung ist dann 1896 an dem Schlachthausapparate durch das später zu beschreibende, den Druck automatisch regulierende Ventil ersetzt.

Mittelst dieser Nebenschließung war es somit gelungen, einen sehr bedeutsamen Übelstand der v. Freyschen Methode zu beseitigen, der aber auch unter den neueren Methoden, der von Neubauer u. Gros[34]) beschriebenen, anhaften dürfte, bei welcher das von der Pumpe ausgeworfene Blut das Organ passieren muß, ohne ausweichen zu können.

Bei Embley-Martin[35]) findet sich allerdings eine solche Nebenschließung, aber ohne Selbstregulierung, wie sie sich mir später als unentbehrlich erwies, wenn wirklich der Druck gesichert sein soll. Bei Freund u. Kraus[36]) sowie bei Brodie[37]) hat das Fehlen einer Nebenschließung nicht die Bedeutung, weil hier die Pumpe das Blut nicht direkt in das Organ wirft, sondern nur eine Druckschwankung in der Blutmasse des Reservoirs bewirkt, die bei ersteren durch Ventil, bei letzterem unmittelbar auf die Blutsäule der Gefäße sich fortsetzt, dieser aber nicht die Beschleunigung zu erteilen vermag, wie es die durch das Herz und den Pumpenstoß erzeugte Pulswelle tut, so daß in beiden Fällen

---

33) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den med. Wissenschaften. Bd. 2, 1904, S. 161.
34) Zeitschrift für physiolog. Chemie, Bd. 67, 1910, S. 219.
35) Journ. of Physiology, Bd. 32, 1905, S. 147.
36) Pflügers Archiv, Bd. 90, 1902, S. 630.
37) Journ. of Physiology, Bd. 29, 1903, S. 267.



die Stromverhältnisse im Organ doch wesentlich von den natürlichen abweichen dürften. Diesen beiden Methoden haftet aber zudem der Mangel an, daß bei ihnen für die gleichmäßige Beseitigung der COO- und O-Zufuhr nur unvollkommen gesorgt ist, was bei der Leberdurchblutung, für welche Frz. Müller[38]) den ersteren Apparat empfehlen zu können glaubt, gelegentlich weniger bedeutsam sein mag, bei Brodie aber offenbar die Ursache des Versagens nach schon 2 Stunden ist,[39]) und auch seine geringe Durchflußgeschwindigkeit erklärt (100 ccm in 4—6 Minuten, d. h. 1—1½ Liter pro Stunde bei einer Niere), während bei mir 10 Liter pro Stunde erreicht wurden, vergl. nächste Seite.

Es zeigte sich nun, daß, wenn der Blutdruck unter Regulierung des Stromes der Nebenschließung dauernd gleichmäßig erhalten wird, mit dem Normaldruck von 120—160 mm Hg sogleich der Versuch begonnen werden kann, und die Stromgeschwindigkeit dabei eine relativ sehr hohe ist und auch bei längerer Dauer des Versuchs gleichmäßig bleibt, was mittelst des eingeschalteten Meßgefäßes (R)[40]) jederzeit kontrolliert werden konnte. Als dann aber mittelst eines Manometers (Q), welcher hinter dem Organ in die Venenleitung eingeschaltet war, auch der Venendruck hier beobachtet wurde, zeigte sich, daß auch gelegentlich im Venengebiet erhebliche Drucksteigerungen eintraten, sobald nämlich aus irgendeinem Grunde die Herzpumpe den Blutstrom und gleichzeitig den für die Arterialisierung nötigen Gasstrom[41]) bei der größeren Durchflußgeschwindigkeit des Blutes nicht mehr zu bewältigen vermochte. Hielt solche Drucksteigerung, die bis 20—30 mm Hg betragen konnte, länger an, so ließ auch nach ihrer Beseitigung die Durchflußgeschwindigkeit häufig nach, und stellten sich dann doch auch Ödeme ein, die dann eventuell das Abbrechen des Versuches nötig machten. Deshalb wurde nun eine zweite, dem rechten Ventrikel entsprechende Herzpumpe[42]), wie sie später auch von Embley und Martin, sowie von Richards und Drinker in ihre Apparate übernommen wurde, in den Kreislauf eingeschaltet, welche das Blut und die zirkulierende Luft aus dem Venensystem dem ersten Herzen zuzuführen hatte. Bei dieser Anordnung trat allerdings Rückstauung im Venensystem infolge zu geringer Absaugung nicht mehr ein. Es zeigte sich aber, daß nun gelegentlich infolge zu starker Ansaugung die Vene des Organs, vom äußeren Luftdruck komprimiert, mit ihrer Wand in die Kanüle angesaugt wurde, so daß auf diese Weise wiederum Stauung im Kreislauf des Organs entstand. Auch diesen Übelstand gelang es mir durch Einschaltung einer als Venenventil von mir bezeichneten Anordnung, in die Leitung hinter das Meßgefäß zu überwinden. Dies Ventil, wie es die Abbildung (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 28) zeigt, besteht aus zwei aufeinanderliegenden Gummiplatten, die bei Sinken des Druckes in der venösen Leitung unter Null durch den Luftdruck zusammengepreßt, ein weiteres Ansaugen über das Ventil hinaus verhindern.

Unter den so gesicherten Stromverhältnissen erreichte die Durchflußmenge nun eine sehr erhebliche Größe. So ließ z. B. eine kleine Hundeniere von 30—40 g Gewicht bei 120—150 mm Hg Druck 100 ccm in 34—50 Sekunden, d. h. 7,2—10,5 Liter pro Stunde, passieren (cf. Vers. III l. c. B 29).

---

[38]) Abderhalden, Hdb. d. biolog. Arb.-Abt., V. Teil, Heft 1, S. 207.
[39]) Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1907, Bd. 30, S. 478.
[40]) cf. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Abbildg. R., Bd. 26, S. 391.
[41]) Vergl. die Beschreibung Arch f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 26, S. 394.
[42]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 29, S. 27.

Bei so gesteigertem Blutstrom war aber nun bei längerer Dauer des Versuchs es nicht mehr möglich, mittelst der im Apparat zirkulierenden Luft die Arterialisierung des Blutes vollkommen zu erreichen, da der Bd. 26, S. 394, beschriebene, S. 391 F. G. H. abgebildete Schaumfänger bei der Stärke des nötigen Gasstromes den entstehenden Schaum des Blutes nicht mehr schnell genug zu zerstören und zurückzuhalten vermochte, so daß meist bereits nach ein bis zwei Stunden die Versuche abgebrochen werden mußten.

Nach diesen Erfahrungen überrascht die Angabe, daß es Brodie[43]) bei Durchblutung von Kaninchen- und Katzenextremitäten und Nieren mit seiner Methode doch gelingt, bei Arterialisierung des Blutes mittelst Durchtreiben reinen Sauerstoffes mit einer Menge von 30—35 ccm Blut auszukommen und die Füllung, sowie den Betrieb seines Apparates längere Zeit mit dieser geringen Blutmenge durchzuführen. Allerdings beträgt der von ihm verwendete Druck nur 80 mm und war, wie schon erwähnt, die Durchflußgeschwindigkeit eine relativ geringe, auch war der Versuch auf 2 Stunden beschränkt. Franz Müller[44]) meint aber auch im Referat, daß die Arterialisierung beim Brodieschen Apparat weniger ausgiebig sei.

Trotzdem bei dieser meiner Anordnung meist schon nach einigen Stunden die Arterialisierung zu versagen anfing, wurden doch mit derselben eine ganze Reihe kurzer, aber wohlgelungener Durchblutungen an verschiedenen Organen, Nieren, Uterus, Darm ausgeführt, welche als Vorversuche nicht veröffentlicht sind. Auch wurden mit dieser Anordnung Versuche an Nieren ausgeführt, bei welchen es, wie schon erwähnt, wenigstens in einem Fall gelang, einige Zeit die Sekretion eines eiweißfreien, sauren Harns zu erreichen. Die bei diesen Versuchen von Dr. Sobieranski[45]) vorgenommene intravitale Färbung mittelst Indigkarmin und Karmin ergab denn auch hier im Gegensatz zu den bereits erwähnten, nach der alten Schmiedebergschen Methode durchbluteten Nieren ein Bild, welches durch die lokalisierte Kernfärbung bei Indigkarmin und die isolierte Färbung der Glomeruli bei Karmin bewies, daß das Nierengewebe sich durchweg im normalen Lebenszustand befunden hat, wobei aber allerdings die Wasserabscheidung l. c. Seite 30 in den Glomerulis, ebenso wie dies Heidenhain nach Halsmarkdurchschneidung fand, vermindert war. Das letztere entspricht somit dem, was wir schon hinsichtlich des Nerveneinflusses eingangs sagten.

In seiner im Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 49, veröffentlichten Arbeit kommt Pfaff auf Grund großer in Amerika angestellter Versuchsreihen an künstlich durchbluteten Nieren, welche nur eiweißhaltiges Transsudat lieferten, über welche aber allerdings auch hinsichtlich der angewandten Methoden näheres nicht mitgeteilt wird, zu dem Schluß, daß von Nieren, welche mit defibriniertem Blut durchströmt werden, einerlei, mit welcher Methode dies geschehe, ein normales Funktionieren, d. h. die Sekretion normalen Harns überhaupt nicht zu erwarten sei, weil das Blut durch das Defibrinieren eine derartige Veränderung erfahre, daß es das Nierengewebe schädige. Als Beweis für die Richtigkeit dieser seiner Auffassung zieht er dann noch Versuche heran, welche er mit Tyrode ausführte, und welche ihnen ergaben, daß, wenn das normale Blut im Tier durch defibriniertes, neues ersetzt wird, die Nieren eiweißhaltigen, alkalischen Harn absondern; bei Wiedereinführung normalen Hundeblutes durch Transfusion aber diese Erscheinung der Schädigung wesentlich zurückgeht, ohne indessen völlig zu verschwinden. Der Schlußfolgerung aus seinen Versuchen kann ich mich indessen nicht anschließen, denn mein Versuch hat, wennschon es Pfaff bestreitet, meiner Ansicht nach klar ergeben, daß bei guter Durchblutung nach schneller Überführung in den künstlichen, defibrinierten Blutstrom sich während 40 Minuten ein eiweißfreier, saurer Harn mit einem entsprechenden Harnstoffgehalt erhalten läßt, mithin während dieser Zeit die Niere tatsächlich normal funktioniert hat, was Pfaff in keinem seiner Versuche, auch bei Verwendung von Blutegelextrakt zu erreichen gelungen ist. Wenn aber bei meinem Versuch dies nicht längere Zeit zu er-

---

[43]) cf. Abderhalden, Biolog. Methoden, Abt. V, Teil I., H. 1, S. 223.
[44]) cf. Abderhaldens Methodik, Abt. V, Teil I., 1921, Heft 1, S. 221.
[45]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 30 ff.

reichen gelang, so lag dies meiner Ansicht nach damals an der Schwierigkeit der gleichmäßigen, manuellen Stromregulierung.

Daß bei Pfaffs Versuchen aber nach der Injektion defibrinierten Blutes in das normale Tier sofort die Nierenfunktion sich geschädigt erwies, hat seinen Grund doch offenbar darin, daß dort, wo ständig gerinnungsfähiges Blut neben dem defibrinierten zirkuliert, die Mischung beider vermutlich zu Gerinnselbildung (cf. v. Frey, l. c. 534 S.) führte, was an isolierten Organen, wenn man das zuerst austretende Blut nach außen ableitet und erst nach Ausspülen der Gefäße mit defibriniertem Blut, wie wir es taten, die Zirkulation hergestellt wird, nicht der Fall ist. Auch in dieser Richtung erscheint somit die Pfaffsche Beweisführung nicht überzeugend. Daß die Durchlässigkeit durch die Kapillarwand, speziell auch bei den Nieren für defibriniertes, seines Kalk- und Fibrinogengehaltes beraubten Blutes günstiger als für normales Blut sein kann, soll damit nicht beanstandet werden, und habe ich selbst Dr. Pfaff seinerzeit 1896 bei Gelegenheit einer Leberdurchblutung darauf hingewiesen, daß man zu erreichen suchen müsse, mit dem wirksamen Bestandteil des Blutegelextraktes das Blut für die Durchblutungen ungerinnbar zu machen, da es erst dann dem normalen als im wesentlichen gleichwertig zu betrachten sei.

Den Beweis der Möglichkeit, aber auch bei Anwendung defibrinierten Blutes einen eiweißfreien, sauren, normalen Harn zu erhalten, wenn nur dafür gesorgt ist, daß jede Stauung und Überdehnung der Gefäßwand vermieden wird und dabei doch das Blut unter normaler Pulsschwankung und normalen Druckverhältnissen mit Sauerstoff gesättigt, in schnellem Strom das Organ durchsetzt, glaube ich dennoch erbracht zu haben.

Aus der Angabe Pfaffs, p. 330, ersieht man aber zudem, daß offenbar die meisten englischen und amerikanischen Experimentatoren ihre Versuchstiere mit Chloralhydrat oder Chloroform vorher narkotisieren, was selbstverständlich bedingt, daß dann bei der Durchblutung die Gefäße völlig gelähmt dem Blutstrom keinerlei Widerstand mehr entgegenzusetzen imstande sind, wodurch es sich dann allerdings auch erklärt, wenn die Durchflußgeschwindigkeit bei solchen Versuchen hohe Werte erreicht, welche aber dann eben nicht auf den guten normalen Verhältnissen des Blutstromes, sondern auf kompletter Lähmung der Gefäße beruhen und entsprechend zu bewerten sind.

In diese Zeit 1896 fielen auch Versuche, welche ich mit Herrn Prof. Dr. A. W. Freund auf dessen Wunsch anstellte, bei welchen zunächst an Hunden und Pferden der Unterschenkel mittelst einer mit Blutegelextrakt versetzten physiologischen Kochsalzlösung einige Zeit durchspült wurde, um festzustellen, ob nach der Durchströmung diese Teile nach Wiederherstellung eines Kollateralkreislaufs vom Körper mit Blut versorgt, weiter zu leben vermochten.

Als dies sich als zutreffend erwiesen hatte, wurde dann eine solche Durchspülung intravitam als Vorbereitung zur Totaloperation an einem karzinomatösen Uterus ausgeführt. Die Durchspülung gelang ohne jeden Zwischenfall, und wie Herr Prof. Freund mitteilte, war insofern auch ein Erfolg zu verzeichnen, als nach der Durchspülung die Schmerzen aufhörten. Auf diese Durchspülung bezieht sich auch wohl die kurze Notiz, welche seinerzeit im Zentralblatt für Gynäkologie, Jahrg. 17, S. 524 von H. W. Freund 1893 gemacht worden ist.

Auch möge hier kurz ein nicht veröffentlichter Versuch erwähnt sein, den ich in dieser Zeit mit Herrn Dr. Sobieranski ausführte und bei welchem nach Zusatz von Koffein zu dem Blut einer künstlich durchströmten Hundeniere bei gleichem Blutdruck an dieser eine beträchtlich gesteigerte Harnsekretion sich einstellte, obgleich bekanntlich nach den Versuchen v. Schröders[46]) am Hunde selbst eine nennenswerte Koffeindiurese nicht einzutreten pflegt.

Den Versuch, wie ich beabsichtigte, zu wiederholen, um festzustellen, worauf dieser Unterschied beruht, war mir später leider nicht möglich.

Es könnte die Wirkung des Koffeins an der isolierten Niere aber sehr wohl darauf beruhen, daß hier einerseits die Nierengefäße dem nervösen Einfluß entzogen, sich stärker erweitern, andererseits das Koffein selbst nicht so schnell wie im lebenden Tiere dem Blutstrom entzogen und abgebaut werden kann.

---

[46]) Vergl. Diskussion zwischen Schröder und Munk, welch letzterer ebenfalls eine sechsfache Vermehrung der aus den Ureteren tretenden Flüssigkeit fand. Zentralblatt f. d. med. Wissensch., 1886, S. 483 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 22, 1887, S. 54 ff.

Da nach den obigen Erfahrungen ich die Überzeugung gewann, daß eine genügend ausgiebige künstliche Arterialisierung mit meiner Art der Sauerstoffzufuhr und COO Absorption im geschlossenen Kreislauf bei Durchblutung eines, oder wie ich es später beabsichtigte, gleichzeitig mehrerer Organe unter voller Funktion derselben stets auf Schwierigkeiten stoßen würde, wie sich dies ja auch später beim Brodieschen Verfahren bestätigt hat, so entschloß ich mich, an Stelle der künstlichen Arterialisierung die Arterialisierung durch eine natürliche, in den Kreislauf aufgenommene, künstlich, mittelst negativen Druckes durch Ansaugung geatmete Lunge zu ersetzen, welche zwischen die beiden Herzen eingeschaltet, das von dem Organ kommende Venenblut, sowie das aus der Nebenschließung stammende Blut aufnahm, und, indem sie es durch ihre Alveolen-Kapillaren passieren ließ, als zweites isoliertes Organ die Funktion der Arterialisierung zu übernehmen hatte. Hinsichtlich der Einzelheiten dieser neuen Versuchsanordnung muß auf die ausführliche Beschreibung im Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 36, S. 330, verwiesen werden. Der Apparat stellte mit seinen beiden zu einer Achtertour verbundenen Stromkreisen eine Verdoppelung der vorher beschriebenen Anordnung dar und wurde später in seiner wesentlichen Anordnung von Embley und Martin übernommen. Da das Blutreservoir aus dem Kreislauf als solchem ausschied und nur noch das Blut bei der Füllung des Apparates zuzuführen und bei etwaigen Blutungen den Ersatz automatisch zu liefern hatte, mit ihm aber auch die in ihm als elastisches Moment dienende Luftmasse wegfiel, so wurden nun in die beiderseits das Blut den Organen zuführenden arteriellen Leitungen hinter die Wärmespirale oben in die an den Luftfänger sich anschließende Nebenleitung ein Gummiballon, cf. Fig. C_1 und C_2, eingeschaltet. Mittelst einer vor und hinter dem Ballon befindlichen Schlauchklemme (1 und 3, 2 und 4) konnte der Pulsausschlag, wie auch der Blutabfluß und der Druck nach Einstellung der Herzpumpen feiner reguliert werden, so daß auch hier bei dauernd manueller Regulierung eine Überdehnung der Gefäßwand von der arteriellen Seite zu vermeiden war. Ebenso war durch Einschaltung der Nulldruckventile C_1 und C_2 in die Venenleitungen jeder Drucksteigerung oder Stauung im venösen Gebiet beider Organe vorgebeugt.

Mit dem Apparat in dieser Form sind dann noch, ehe er publiziert war, Durchblutungsversuche angestellt. So die im Verlauf der Untersuchungen Dr. Hausers[47]) über die Wirkung des Phosphors ausgeführten, welche zeigten, daß bei Benützung unverdünnten, defibrinierten Blutes auch schon bei dem geringen Blutdruck von 15—20 mm Hg sich eine Durchflußgeschwindigkeit von 100 ccm in 50—60 Sekunden 6—7 Lit. p. Stunde erreichen läßt (vergl. Versuch 13), und Lunge und Niere selbst 4½ Stunden durchströmt werden können, ohne daß sie Ödeme oder sonst irgend abnorme Erscheinungen zeigen. Ebenso wurde von mir diese Versuchsanordnung bei der Untersuchung der Sphacelotoxinwirkung auf die Gefäße benutzt.[48]) Es zeigte sich, daß bei einem Druck von 120—130 mm Hg der in situ durchblutete Unterschenkel eines lebenden Hundes bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 4 Liter pro Stunde noch nach 1¾ Stunden, als das Tier verblutet wurde, trotzdem der isolierte Teil mit dem gleichen künstlichen Blutstrom wie bisher versorgt wurde, infolge Kontraktion der Gefäße, welche durch die Erstickung der Medulla bedingt war, eine Verlangsamung des Blutstroms zeigte, welche nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus wieder gehoben wurde, um bei Reizung des Nervus ischiadicus unter Kontraktion der Muskeln sich zu verstärken, ein Beweis, daß nicht nur die Muskeln und motorischen Nerven,

[47]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 36, S. 172.
[48]) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 39, S. 133.

sondern auch die Gefäße und deren Nerven, während der 1¾ stündigen Durchblutung ihre Erregbarkeit behalten hatten. Mit diesem Apparat führte ich auch Vorversuche zu einer Untersuchung, welche Herr Dr. Pfaff damals über Gallensekretion anzustellen beabsichtigte, aus. Bei denselben wurde der Leber, wie bereits erwähnt, durch eine besondere, von mir getroffene Einrichtung derartig das Blut zugeführt, daß von dem gleichen Kreislauf das Blut in die Arteria hepatica unter dem normalen Blutdruck, gleichzeitig in die Vena portae aber mit einem nur wenige cm Wasserdruck betragenden Druck einströmte. Die Versuche wurden, soweit mir bekannt, nicht publiziert, aber ich machte Dr. Pfaff bei dieser Gelegenheit schon damals auf den von mir zur Verhinderung von Gerinnung in den Gefäßen bei solchen Durchblutungen gemachten Zusatz von Blutegelextrakt aufmerksam. (Vgl. auch Bd. 39, p. 133 den oben erwähnten Versuch, bei welchem ein solcher Blutegelextraktzusatz zu dem Durchleitungsblut ebenfalls von mir verwendet wurde.)

Mit diesem Apparat konnte nun gehofft werden, die verschiedensten Aufgaben zu lösen. Ein Hindernis bestand nur in der allerdings recht großen zum Betrieb des Apparats nötigen Blutmenge von 700 bis 1000 ccm, die es nötig machte, daß für einen Versuch eventuell 1—2 Hunde getötet werden mußten, nur um das erforderliche Blut zu erhalten. Dieser Mißstand sollte aber aufhören, als 1896 die Aufstellung des Apparates in dem eingangs erwähnten, neu eingerichteten Schlachthauslaboratorium erfolgte. Da mir dort aber kein Hilfspersonal wie im Institut zur Verfügung stand, so sah ich mich genötigt, sowohl die Messung des Blutstroms als die Regulation der arteriellen Nebenschließung so einzurichten, daß beide selbsttätig erfolgten. Es hat dies einerseits zur Verwendung der im Archiv, Bd. 36, S. 341 beschriebenen Stromwage geführt, andererseits veranlaßte es mich, das bereits erwähnte Druckregulationsventil zu konstruieren, das in sehr einfacher Weise bei einem bestimmten Druck in der arteriellen Leitung das das Organ nicht passierende arterielle Blut durch die Nebenleitung zur Venenleitung abfließen läßt.

Die auf Seite 289 gegebene kleine Zeichnung möge dies veranschaulichen. Es besteht dies Ventil N aus einer mit dem Luftfänger B verbundenen Röhre a, welche durch die Wand einer weiteren Röhre b tretend, auf gleicher Höhe mit der Öffnung der Röhre b mittelst plan abgeschliffenem Randes wie a endet. Über die Öffnung der Röhre b ist hier eine Gummimembran gespannt, welche auf ihrer Außenseite eine Glimmerscheibe g trägt, die verhindert, daß die Gummimembran in die Röhren eingepreßt werden kann. Dieses untere Ende der beiden Röhren taucht in die glockenförmige Erweiterung der Röhre c, die mittelst dickwandigen Gummischlauchs luftdicht mit der äußeren Röhre b verbunden, unten an ihrer Krümmung in einen längeren dickwandigen Gummischlauch mündet, welcher mit einer Glasröhre m verbunden ist, welche freibeweglich gehoben und gesenkt werden kann und als Manometerrohr dient. Das glockenförmige Bassin c, der Schlauch und die Röhre werden luftfrei mit Quecksilber gefüllt und stellen so ein Manometer dar, welches entsprechend der Höhendifferenz zwischen den Glimmerplättchen und dem freien Niveau der Quecksilbersäule q in der aufrechtstehenden Röhre seinen Druck auf die Glimmerplatte und Gummimembran, welche der Röhre a glatt anliegt, bei b bis zum Rande reicht, ausübt. Ist dies Manometer auf einen bestimmten Druck eingestellt, so wird erst, wenn der Druck in a über dem Manometerdruck steigt, die Gummimembran mit der Glimmerplatte von der Öffnung von a abgehoben und zurückgedrängt, und es entweicht nun das überschüssige Blut durch b in die Venenleitung.

Ein solches Druckregulationsventil wurde nun auf entsprechenden Druck eingestellt in die Arterienleitung unmittelbar sowohl vor die Lunge als das Organ eingeschaltet und sicherte die Organe dauernd vor jeder Drucküberlastung. Da die Lunge im Körper das Gesamtkörperblut unter Sättigung mit Sauerstoff passieren läßt, so konnte hier das rechte Herz so eingestellt werden, daß der größte Teil des von demselben

geförderten Blutes durch die Nebenleitung, ohne das Organ passiert zu haben, direkt zur Lunge zurückkehrte, womit eine absolute maximale Arterialisierung des in das Organ eintretenden Blutes stets gewährleistet war.

Der Umschaltehahn H (Arch. f. exp. P. P., Bd. 36, Fig. 2, S. 333) konnte nun bei dauernder Überkreuzung der Strombahn als überflüssig ausgeschaltet werden. An dem zum Organ führenden Ende der Arterien- und Venenleitung (cf. die hier Seite 289 folgende Fig.) war ein Verbindungsrohr mit Hahn Z angebracht. Beim Füllen wurden die Enden mit einem U-Rohr verbunden und das Verbindungsrohr Z geschlossen. Die in Tätigkeit gesetzten Herzpumpen füllten nun den Apparat vom Reservoir aus, während man die in den Luftfängern sich ansammelnde Luft mit dem Blutschaum ins Reservoir zurückleitete, blasenfrei mit Blut. Nachdem dann der Hahn des Verbindungsrohrs Z geöffnet die Blutzirkulation unterhielt, wurden am Ende der Arterien- und Venenleitung die zur Aufnahme der Kanülen dienenden Schlauchansätze mit Klemmen (K_1 und K_2) geschlossen und dann blasenfrei mit den Gefäßkanülen des Organs verbunden. Nach Öffnung je der beiden Klemmen und Schließen des Hahnes Z zirkulierte nun der Strom durch das Organ.

Zu dieser Zeit arbeitete im Schmiedebergschen Institut gerade Herr Kollege Prof. Dr. Bock, jetziger Direktor des pharmakologischen Instituts zu Kopenhagen, welcher kurz zuvor in dem Institut des bekannten Physiologen, Prof. Dr. Bohr, sich mit Untersuchungen über den Blutgaswechsel eingehend beschäftigt hatte. Er interessierte sich für den Apparat, half ihn mir im Schlachthaus aufstellen und hatte die große Freundlichkeit, auf Grund seiner reichen Erfahrung, den Apparat noch dadurch weiter zu vervollkommnen, daß er die Expirationsluft der künstlich mittelst negativen Drucks in der Atemschale zur Entfaltung und Atmung gebrachten Lunge der quantitativen Untersuchung zugänglich machte.

Die von Prof. Bock getroffene Anordnung war folgende: Durch zwei Müllersche Ventile wurde der Luftstrom zu und von der Trachea derart geleitet, daß die der Lunge zuströmende und ebenso die aus der Lunge austretende Luft durch eine Gasuhr gemessen wurde. Zwischen dem Ausatmungsventil und der zweiten Gasuhr zweigte aus der Hauptleitung eine Nebenleitung ab, welche zu einem mit Hg gefüllten Rezipienten führte, der gleichmäßig durch Ansaugen einen Teilstrom aus dem Hauptstrom entnahm, indem das Hg in ihm sich dadurch langsam gleichmäßig senkte, daß ein mit ihm durch Schlauch verbundenes Hebergefäß mittels Getriebes langsam gleichmäßig mit einem Schnurlauf herabgelassen wurde. Die Untersuchung der so in bestimmten Zwischenräumen, jeweils unter Ablesen der Gasuhren, entnommenen Proben der Expirationsgase wurde dann mit Hilfe des Peddersonschen Atemgasanalysenapparates in ihrer Zusammensetzung analysiert. Einige unter freundlicher Leitung von Prof. Bock ausgeführte derartige Atembestimmungen zeigten, daß die für eine normale Niere gefundenen einzelnen Werte des Atmungskoeffizienten untereinander entsprechend den am lebenden Gesamttier gefundenen eine gewisse Gleichmäßigkeit zeigten. Es veranlaßte uns dies, einen Versuch anzustellen, bei welchem nach Feststellung des normalen Koeffizienten dem zirkulierenden Blut Traubenzucker zugesetzt wurde, um zu sehen, ob und in welcher Weise nun sich eventuell eine Änderung zeigen werde.

In der Tat trat eine solche ein und zwar überraschender Weise derart, daß zunächst nach Zusatz des Traubenzuckers der Sauerstoffverbrauch stieg, d. h. der Gehalt der Ausatmungsluft an Sauerstoff erheblich herabging, ohne daß aber gleichzeitig eine entsprechende Steigerung des Kohlensäuregehalts erfolgte, nach einiger Zeit stieg dann aber der Kohlensäuregehalt erheblich an, während der Sauerstoffverbrauch nachließ. Wie Prof. Schmiedeberg damals meinte, könnte dies vielleicht darauf hindeuten, daß bei der Verbrennung des Zuckers an das den Zucker zunächst gebunden enthaltene Molekül sich Sauerstoff anlagere, um erst, wenn diese Anlagerung einen gewissen Grad erreicht habe, zu einem explosivartigen Zerfall zu führen. Leider konnten die Versuche nicht wiederholt werden, da, wie bereits erwähnt, infolge meiner Wegberufung von Straßburg mit der Auflösung des eben eingerichteten Schlachthauslaboratoriums diesen und allen weiteren in Aussicht genommenen Durchblutungen ein Ende gemacht war.

In Berlin im Reichsgesundheitsamt war für eine Wiederaufnahme der Versuche begreiflicherweise keine Zeit. In Göttingen war die Möglichkeit einer Verwendung von Schlachthaustieren wie in Straßburg ausgeschlossen. Da ein Umbau des Apparates für kleinere Tiere zunächst dort wegen mangelnder Mittel nicht möglich war, so wandte ich mich der Isolierung des die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteils der Mundrüsen des Blutegels, Hirudo medicinalis, zu, mit welcher ich mich schon in Straßburg zu beschäftigen angefangen hatte, da alle sonst zur Aufhebung der Gerinnung verwendeten Mittel, wie Oxalsäure, Pepton usw., in den Mengen, in welchen sie diesen Effekt sicher ausüben, in das Blut des lebenden Tieres gebracht, sich als giftig erwiesen, es aber doch erwünscht erschien, bei den späteren Durchblutungen ein Blut zu verwenden, was dem natürlichen als gleichwertiger betrachtet werden konnte wie das defibrinierte Blut. Dieses letztere bis dahin stets verwendete Blutmaterial war doch nach Ausscheidung von Fibrin nebst Kalk und wohl auch anderen Bestandteilen, wie einem Teil der Blutplättchen, Leukozyten usw., nicht mehr als wirklich normales Blut anzusehen. So veranlaßte ich meinen Assistenten, Herrn Franz, festzustellen, wie sich am einfachsten und saubersten die Munddrüsen des Blutegels isolieren lassen, um so ein Material zu gewinnen, das beim Ausziehen schon ein mit unwirksamen Gewebsbestandteilen weniger verunreinigtes Extrakt lieferte.

Aus diesen Auszügen gelang es mir dann, durch Fällung der Albuminate eine Lösung zu gewinnen, welche offenbar nur noch eine Albumose enthielt, die aber nach Reindarstellung mittels Dialyse und Trocknen aus einer bestimmten Anzahl Blutegelköpfen die gleiche Wirkung wie das aus diesen hergestellte gereinigte Extrakt besaß, mithin den gesamten wirksamen Anteil darstellte.

Diese Substanz habe ich als Hirudin bezeichnet und habe Herrn Franz[49]) die Präparation der Drüsen und die von mir gefundene Methode der Isolierung des Hirudins in seiner Doktorarbeit beschreiben lassen. Spätere Untersuchungen, welche von Herrn Bodong[50]) gleichfalls unter meiner Leitung ausgeführt wurden, zeigten, daß bei wiederholter Injektion von 50 mg Hirudin pro Kilo Tier in die Vene bei Kaninchen erreicht werden kann, daß für Stunden, ja Tage das entnommene Blut derselben ungerinnbar ist. Irgendwelche Veränderungen der Funktionen oder Störungen in der Gesundheit, abgesehen von der Unstillbarkeit jeder Blutung, konnte an solch hirudinisierten Blutertieren nicht gefunden werden. Auch Herztätigkeit und Blutdruck zeigen während dieser Zeit keinerlei Veränderung. Daraus darf man schließen, daß auch ein durch Hirudin ungerinnbar gemachtes Blut bei Verwendung zur Durchblutung isolierter Organe sich wie normales Blut verhalten wird.

Auch Versuche, ob durch Zusammenbringen von Hirudinblut mit Substanzen, mit welchen es bei Verwendung im Durchblutungsapparat in Berührung kommt, z. B. mit dem Gummi der Schläuche, Quecksilber, Schweineborsten, seine Ungerinnbarkeit einbüßt, fielen durchaus negativ aus[51]).

---

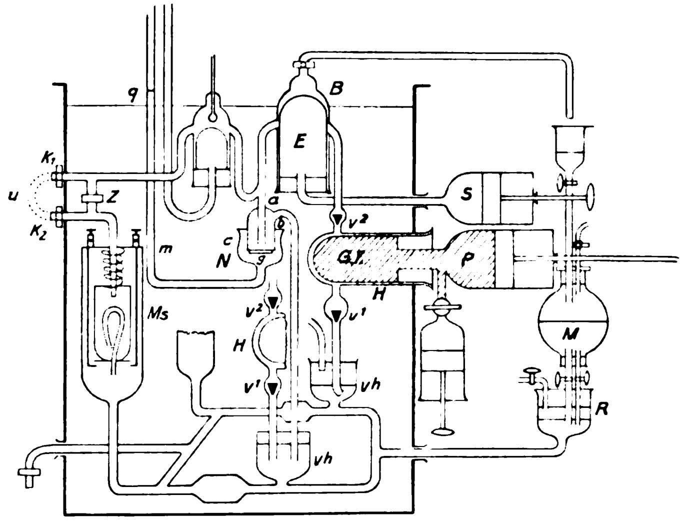
[49]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 342 ff.

[50]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 52, S. 242 ff., S. 256.

[51]) Wenn im Archiv f. Anatom. u. Physiolog. 1907, S. 42, Brodie und seine Mitarbeiter sagen: „Leider kann man nicht mit Hirudinblut arbeiten, da das Blut, obgleich es im Glasgefäß stundenlang ungeronnen bleibt, gerinnt, wenn es mehrmals durch das Organ durchgeflossen ist", so scheint dies nicht mit den Bodongschen Versuchen im Einklang zu stehen. Es hat dies seinen Grund vermutlich darin, daß einerseits das Tier, dessen Organ benützt wurde, nicht vor der Entnahme desselben hirudinisiert war, oder daß dem mit dem Apparat eingeführten Hirudinblut keine Hirudinlösung durch das Organ vorangeschickt und das erste aus der Vene ausfließende Blut von der Zirkulation nicht ausgeschaltet wurde, so daß gerinnbares Blut und Hirudinblut sich im Organ mischen und zu Gerinnungen führen konnten.

So konnte denn auch mit der Hirudindarstellung die Schwierigkeit der Beschaffung eines ungerinnbaren, nicht defibrinierten und doch dem normalen gleichwertigen Blutmaterials für die Durchblutungen als überwunden angesehen werden. Sollte mit hirudinisiertem Blut aber künftig durchblutet werden, so war es wünschenswert, die für eine Durchblutung nötige Blutmenge womöglich so einzuschränken, daß auch schon mit Kaninchen und Katzen Versuche auszuführen waren.

So ließ ich mir denn schon in Göttingen von der Firma Spindler & Hoyer 1905 an Stelle der beiden Pumpballons eine kleine mit Elektromotor zu treibende Doppelpumpe aus Metall herstellen, bei welcher die Größe des Pumpenhubs beider Stempel auch während des Ganges durch eine Schraube verstellbar eingerichtet war und bis auf 5 ccm erhöht werden konnte. Erst in Tübingen aber nach Abschluß der Einrichtung



des 1908 neugegründeten Instituts konnte 1911 damit begonnen werden, unter Verwendung dieser Pumpe einen neuen Apparat zusammenzustellen, welcher die Vorteile des seinerzeit im Straßburger Schlachthaus aufgestellten bot, dabei aber sich mit einer wesentlich geringeren Blutmenge betreiben ließ. So wurde zur Beherrschung und Sicherung des Blutdruckes in dem Gefäßsystem des isolierten Organs, das den Abfluß des überschüssigen Blutes selbsttätig auf Grund des eingestellten Druckes regulierende Nebenleitungsventil wieder verwendet, aber auch für die Beherrschung der Pulse nach Größe, Zahl und Art der Elastizität ihrer Schwankung, sowie für fortlaufende Aufzeichnung derselben mittelst Manometers auf das Kymographion und registrierender Messung des die Lunge und das isolierte Organ passierenden Blutstroms gesorgt. Auch für die Messung und Analyse der Atemgase wurde die von Prof. Bock gegebene Anordnung wieder herangezogen. Doch sollte in Zukunft möglichst die Berührung des Bluts mit den Metallteilen der Pumpe und dem Quecksilber vermieden werden. Allen diesen Anforderungen zu genügen und gleichzeitig die Blutmenge auf ein Mindestmaß herabzusetzen, wurde nun durch folgende, in der Abbildung schematisch wiedergegebene Anordnung erreicht.

Die oben erwähnte Pumpe (P) überträgt ihre Volumensänderung mittelst Glyzerinfüllung durch ein weites Rohr auf einen länglichen Gummiballon (Gummi-

finger GF), welcher einen in horizontaler Stellung befindlichen Glaszylinder das Herz (H) nahezu ausfüllt, an dessen vorderem Ende zwei mit Kegelventilen V_1 und V_2 versehene, auf- und absteigende Glasröhren abgehen, von welchen die untere das Blut aus dem kleinen Vorhofbassin Vh zuführt, während die obere es in den sich unmittelbar anschließenden Blasenfänger B eintreten läßt, dessen Raum, wie die Figur zeigt, ebenfalls durch einen Gummiballon E ausgefüllt ist, welcher durch eine mit schraubbarem Kolben versehene Spritze mittelst Kompression der in ihm enthaltenen Luft verschieden stark gespannt werden kann und so die Elastizität des Pulsstoßes, welche im Körper durch die Arterienwand gegeben ist, beliebig zu verändern und jede Art des Pulses zu erzeugen erlaubt. Das auf der anderen Seite aus diesem Gefäß B austretende Rohr führt zu der Gabelung, deren einer Rohrschenkel das nun blasenfreie Blut, das vom Organ nicht durchgelassen wird, durch das oben beschriebene Regulationsventil N nach dem Vorhof des andern Herzens abfließen läßt, während das andere Zweigrohr das Blut über das Thermometer und an dem angeschlossenen Manometer vorbei dem Organ zuführt. Unmittelbar vor dem Ende der Leitung befindet sich die oben erwähnte Nebenleitung zur Vene. Diese gesamte, eben geschilderte Anordnung schließt sich nach beiden Seiten an die beiden Pumpen an und führt auf der einen Seite das Blut dem Organ oder mehreren zu durchströmenden Organen, auf der andern Seite der Lunge zu. Die künstliche Atmung wird dadurch erzielt, daß eine Pumpe die Luft aus der die Lunge luftdicht umgebenden, nur die Tracheakanüle austreten lassenden Schale ansaugt und wieder eintreten läßt, nachdem diese Luft in der Schale zunächst bis zur Entfaltung der Lunge verdünnt wurde. Aus den Venen beider Organe tritt das Blut unter nahezu Nulldruck in einen kleinen, den Durchfluß elektrisch registrierenden Meßapparat, MS, wie ihn auch eine Abbildung in der Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37 zeigt, ein. In diesem Meßapparat fließt das Blut in ein kleines, mit einem Überlaufsyphon versehenes Gefäß, wobei sich dasselbe, das an einer Feder hängt, senkt und bei einem bestimmten Tiefstand einen elektrischen Kontakt schließt, wodurch der registrierende Signalmagnet angezogen wird. Sobald die Entleerung durch Überfließen des Syphons erfolgt, wird das Gefäß durch die Feder vom Kontakt abgehoben, womit der Signalmagnet wieder losläßt. So läßt sich auf dem Kymographion fortlaufend die durchfließende Blutmenge messend registrieren. Der untere Teil dieses Meßapparates kann, entsprechend den großen Hohlvenen, eine gewisse Blutmasse aufnehmen, aus der die beiden Herzen wieder ihr Blut entnehmen können, nachdem es vorher durch das den Nulldruck in der Vene des Organs sichernde Venenventil getreten ist. Die anschließende Leitung läßt das Blut dann in ein kleines, dem Vorhof des Herzens entsprechendes, 3—4 ccm Blut neben einer geringen Luftmenge enthaltende Gefäß Vh eintreten. In dieses mündet aber auch die Nebenschließung der anderen Seite ein und beide sind durch eine dritte Leitung mit einem kleinen Behälter R verbunden, von welchem aus die Füllung des Apparats selbsttätig erfolgt und im Fall eintretender Blutverluste eine entsprechende Blutmenge aus einer das Niveau dieses Behälters konstant erhaltenden Mariottschen Flasche M von selbst in die Strombahn eintritt. Durch zwei unten seitlich von den Meßapparaten abzweigende, sich dann verbindende und nach außen führende Leitungen kann das ganze System entleert werden. Die gesamten, Blut enthaltenden Teile, abgesehen vom Blutreservoir, sind ebenso wie die, die Organe enthaltenden Schalen in ein auf Körpertemperatur mittelst elektrischer Heizplatte konstant eingestelltes Wasserbad eingesenkt. Die Herzpumpe, das die Blutkurve und die beiden Strommarken aufnehmende Kymographion, sowie die, die künstliche Atmung unterhaltende Pumpe und die, die Abwicklung des die Gasprobeentnahme aus dem Atemstrom vermittelnden, sich langsam senkenden Quecksilbergefäßes bewirkende Welle werden alle durch zwei Elektromotoren getrieben. Zur Füllung des Apparates sind aber nun nur noch 100 ccm Blut nötig, welche sich unschwer mit 50—80 mg Hirudin ungerinnbar machen lassen. (Vergl. die Beschreibung in der Münchener Mediz. Woch. 1913, Nr. 36. Protokoll des mediz. Vereins, Tübingen.)

Die Aufstellung dieses Apparates, welcher nun endlich allen gestellten Anforderungen zu entsprechen schien und bei Verwendung von hirudinisiertem Blut die Aussicht auf erfolgreiche, die isolierten Organe wirklich für etwas längere Zeit in annähernd normalem Zustande am Leben erhaltende Durchblutungen eröffnete, war eben erfolgt und mit den ersten Vorversuchen begonnen, als der Weltkrieg ausbrach und seine

Abmontierung nötig machte, um die Gummiteile bei unbenütztem Stehen vor schnellem Verderben zu schützen.

Ob je die nötigen Mittel zur Wiederaufstellung und Inbetriebnahme des Apparates mir unter den jetzigen Kriegszuständen zur Verfügung stehen werden, erscheint zur Zeit zum mindesten zweifelhaft.

Daß mit Hilfe dieses Apparats und auf Grund der allmählich in 30 Jahren gesammelten Erfahrungen, von denen nur ein kleiner Teil hier in der Darstellung eingeflochten werden konnte, sich die verschiedensten physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Fragen erfolgreich würden bearbeiten lassen, bin ich überzeugt. Aber da von unseren Feinden jetzt gestrebt wird, die gesamte deutsche Wissenschaft zu vernichten, wird es kaum gelingen, das zu erlangen und durchzuführen, was im Frieden kaum zu erreichen war.

Immerhin wird man nach besten Kräften darnach streben müssen, in der Hoffnung, daß wie einst in Straßburg, so auch jetzt ein gütiges Schicksal das Unmöglichscheinende vielleicht doch möglich macht.

Aber auch, wenn den Erfolg dreißigjähriger Bemühungen zu erleben mir wohl nicht mehr beschieden sein wird, so hoffe ich doch, daß die Arbeit nicht völlig umsonst war, vielmehr späteren deutschen Forschern auf diesem Gebiete es gelingen wird, unter Verwendung auch der hier mitgeteilten Erfahrungen, mit der Methode der Durchblutung isolierter Organe eine eingehende tiefere Erkenntnis der in den einzelnen Organen ablaufenden Lebenserscheinungen zu gewinnen und dadurch die biologische Wissenschaft und ärztliche Kunst zu fördern.

Neue Wege der Gewebelehre des Menschen und der Tiere.

(Die Beobachtung lebender Zellen und lebender Gewebe im lebenden Organismus.)

Von Prosektor **Dr. med. et phil. Paul Vonwiller,** Privatdozent für Anatomie an der Universität Zürich.

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Zürich.
Direktion: Prof. Dr. W. Felix.)

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Wenn wir die üblichen Methoden der mikroskopischen Anatomie, ganz besonders auch diejenigen der Gewebelehre des Menschen, auf die durch sie zu gewinnende Erkenntnis überprüfen, so finden wir, daß dieser Erkenntnis gewisse Grenzen gesetzt sind, welche in der Verletzlichkeit der Zellen und Gewebe des Menschen und der Tiere den angewendeten Reagentien gegenüber begründet sind.

Es handelt sich dabei um physikalische, chemische, besonders auch kolloidchemische Veränderungen, welche bei Fixierung, Entwässerung und Einbettung eintreten. Diese Tatsachen sind jedem Mikroskopiker bekannt, aber zumeist nur nach ihrer qualitativen Seite. Es stehen uns unter anderem sehr deutliche persönliche Erfahrungen über die Wirkung verschiedener Fixiermittel auf die Form einzelner Zellen zur Verfügung:

Die Form von Amöben wird durch sie in sehr verschieden getreuer Weise erhalten. Zum Beispiel Formol deformiert die Amöben in ganz auffallender Weise. Aber nicht nur einzelne Zellen, seien es frei lebende oder solche in Geweben, leiden oft unter dieser Einwirkung Schaden, sondern auch ganze Gewebe oder Organe können in ihrer Struktur in empfindlichster Weise gestört werden, und in gewissen wichtigen Fällen gerade auch an Material vom Menschen. Man höre nun folgendes Zitat aus Koeppe: „In der gesamten anatomischen Literatur ist bisher nichts über das feinere histologische Oberflächenrelief der normalen Iris zu finden. — Abgesehen von einer genügend starken Vergrößerungsmöglichkeit und einer genügend hellen, fokalen Lichtquelle blieb uns bisher nur das anatomische Präparat. Und das läßt uns bei keinem Organgewebe so im Stich, wie gerade an der Iris. Die feineren Einzelheiten des äußerst zarten schwammartigen Organes werden selbst durch die schonungsreichste Konservierungsmethode so intensiv verändert, daß unmittelbare Rückschlüsse der beobachteten mikroskopisch-anatomischen Befunde auf das lebende Organ nicht ohne weiteres möglich sind.“ (226.)

Neuerdings haben wir nun auch quantitative Angaben über die künstlichen Veränderungen unseres Untersuchungsmaterials bekommen. Bradley M. Patten und Rees Philpott haben uns mit zahlenmäßigen Angaben und deren Darstellung in Kurven über die an embryologischem Material eintretenden Quellungen und Schrumpfungen bekannt gemacht. Sie maßen Schweineembryonen zuerst frisch in Amniosflüssigkeit, darauf in jedem der angewendeten Reagentien bis und mit Paraffindurchtränkung. Folgende Fixiermittel wurden angewendet und verglichen: Zenker, Orth, Tellyesnicky, 10 Prozent Formalin, Formolalkohol, Bouin. Besonders die Längenmaße und ihre Veränderungen wurden berücksichtigt. Während nun bekanntlich die von den Autoren festgestellte bedeutende Schrumpfung beim Übergang von Xylol in Paraffin vermeidbar ist, wie sie es auch selbst in ihren Schlüssen antönen, nämlich z. B. durch Zelloidineinbettung oder durch kombinierte Einbettung (vgl. auch Peterfi 1921), so ist man machtlos gegen die Veränderung, die nun schon bei der Fixierung selbst eintritt. In den untersuchten Fällen kommt nun aber zum Teil gerade der größte Teil der Schrumpfung auf Rechnung der Fixiermittel (vgl. die Kurve für Zenker Seite 98!). Bei Formalin 10 Prozent dagegen stellten sie eine Vergrößerung der Länge um 5 Prozent fest, gefolgt von um so stärkerer Schrumpfung beim Entwässern. Geringere Veränderungen zeigten sich bei Formolalkohol.

Wir müssen also feststellen, daß mit unseren üblichen Methoden zwangsmäßig gewisse morphologische Veränderungen unseres Materials verbunden sind, welche bei der sonst als besonders zuverlässig geltenden Fixierung mit Zenkerscher Flüssigkeit recht beträchtlich sind. Die Entwässerung und das gewöhnliche Paraffinieren bringen weitere Schrumpfung mit sich.

Nun wäre das alles noch erträglich, wenn das ganze Material sich dabei proportional vergrößerte oder verkleinerte. Dann dürfte man den Fehler vernachlässigen. Das ist nun aber bekanntlich oft nicht der Fall. Wie schon im oben genannten Beispiel die Form einer Amöbe unter Formolwirkung sich nicht proportional ändert, sondern eine Deformation eintritt, und zwar eine Form, die wir am lebenden Objekt nicht an-

zutreffen pflegen, so reagieren nun erst verschiedene Zell- und Gewebsarten zuweilen verschieden stark und in verschiedener Weise auf unsere Reagentien. Ganz besonders empfindlich sind z. B. Organe und Gewebe von großem Wasserreichtum oder welche zahlreiche größere, mit wässriger Flüssigkeit (z. B. Lymphe) erfüllte Hohlräume enthalten.

Man braucht nun durch diese Feststellungen noch lange nicht sich zu so weitgehenden negativen Schlüssen hinreißen zu lassen, wie sie Fischer (1899) in seinem Buche über Bau und Fixierung des Protoplasmas ausgedrückt hat. Die Ergebnisse unserer gewohnten Methoden sind trotzdem für viele Untersuchungen gröberer und feinerer Art durchaus verwertbar, wenn man sie mit der nötigen Kritik deutet. Das zeigt unter anderem die große Literatur über die so leicht verletzlichen Mitochondrien (vgl. das Referat von Duesberg 1912). Immerhin müssen uns die vergleichend-methodologischen Untersuchungen von W. Wallin (1922) mit Bezug auf die vermeintliche Elektivität der Mitochondrienmethoden vorsichtig machen wegen der von ihm nachgewiesenen allernächsten Verwandtschaft dieser Methoden mit denjenigen zum Nachweis von Bakterien. Daraus wird auch verständlich, wieso die Untersuchung der morphologischen Grundlage des Leuchtvorganges in tierischen Zellen, z. B. bei Lampyris, zu so verschiedenen Deutungen geführt hat (vgl. die Angaben von Pierantoni, Vonwiller und den zusammenfassenden Artikel bei Buchner 1922).

In den uns vorschwebenden Fragen spielen morphologische Verhältnisse gewisser Hohlraumsysteme eine wesentliche Rolle. Zu ihrer Erforschung kann in vielen Fällen die Injektionsmethode verwendet werden. So wertvoll in gewissen Fällen ihre Ergebnisse sein mögen, so darf man sie andererseits auch nicht überschätzen. Es haftet ihr eine Fehlerquelle an, der Injektionsdruck, und das ist in gewissen Fällen, wie z. B. in der Saftlückenfrage, ein Grund zum Ausschluß dieses Verfahrens aus Untersuchungen zur Entscheidung dieser Frage. Zu welchen Irrtümern ihre Verwendung führen kann, zeigen die zusammenfassenden Überblicke in Koellikers Handbuch und bei Virchow.

Ich fürchte, daß auch die neuerdings von Magnus verwendete Methode mit Bezug auf ihre Anwendung auf die Cornea abgelehnt werden muß, da Kunstprodukte dabei nicht mit völliger Sicherheit auszuschließen sind. Die bei Injektion entstehenden „corneal tubes" der Cornea zeigen auffallende Ähnlichkeit mit den von Magnus erzielten Bildern.

Wenden wir uns also zur Untersuchung gewisser feinerer Einzelheiten, so tritt die Unsicherheit, welche in der Natur der genannten Methoden liegt, zutage. Ihre Ergebnisse sind ungenügend. Wir sind an einer Grenze unserer Erkenntnis angelangt.

Würde es sich nun um unbedeutende Dinge handeln, so könnten wir uns damit abfinden. Aber tatsächlich bleiben gerade deswegen gewisse Probleme des anatomischen Baues mancher wichtigen Organe, wie Iris, Linse und Cornea, sowie gewisse Grundfragen der Anatomie, wie die Saftlückenfrage, ungelöst. Daß wir letztere mit den bisher bekannten Methoden nicht lösen können, hat schon v. Ebner gefühlt (vgl. Koellikers Handbuch).

Sollen wir nun auf weitere Erkenntnis verzichten? Oder sollen wir versuchen, auf anderem Wege weiter zu kommen?

Es ist klar, daß, wenn wir diesen Versuch wagen wollen, wir nur dann Erfolg haben werden, wenn wir einen grundsätzlich anderen Weg einschlagen, welcher alle genannten Fehlerquellen ausschaltet.

Schaffer weist auf die steigende Bedeutung näheren Kontaktes unserer Wissenschaft mit anderen Disziplinen hin, z. B. mit der Kolloidchemie und Pharmakologie. In solidarischer Arbeit mit einem anderen Wissensgebiete haben auch wir den Versuch unternommen, auf neuem Wege neue Erkenntnis zu gewinnen.

Der leitende Gedanke dabei war, nicht mehr wie bei der meist üblichen anatomischen Untersuchung, in erster Linie tote „fixierte" Objekte zu untersuchen, sondern das Schwergewicht auf die Untersuchung lebender Zellen und lebender Gewebe, und zwar in ihrer natürlichen Umgebung, d. h. im lebenden Organismus selbst, zu legen. Das bietet die größtmögliche Sicherheit zur Gewinnung von Vorstellungen auf Grund von Beobachtungen des lebenswahren Zustandes von Zellen und Geweben. Dabei konnten immer noch die sonst üblichen Methoden zur Ergänzung und Vergleichung herangezogen werden.

Das erste Hauptelement unseres Verfahrens ist das moderne ophthalmologische Instrumentarium: Spaltlampe und Hornhautmikroskop, und unser bevorzugtes Untersuchungsobjekt das menschliche Auge, besonders dessen Hornhaut und Bindehaut. Bei dem erstaunlichen Reichtum dieser Objekte an vielgestaltigen Hauptgewebsbestandteilen des menschlichen Körpers darf man auf Ergebnisse hoffen, die sich dann auch auf andere, schwerer zugängliche Teile übertragen lassen.

Wie leistungsfähig die Methode ist und wie sehr wir Anatomen Grund dazu haben, sie auch für unsere Zwecke zu benützen, zeigen der Spaltlampenatlas des lebenden Auges von Vogt und die Werke von Koeppe. Die ausführliche Besprechung des ersteren durch Sigrist und Streili weist nachdrücklich auf ihren besonderen Wert für die Ophthalmologie hin: „Mit der Einführung der Gullstrandschen Spaltlampe in die Ophthamologie im Jahre 1911 beginnt für diesen Spezialzweig ärztlicher Wissenschaft eine neue Ära, vergleichbar der durch die Erfindung des Augenspiegels hervorgerufenen. Mit diesem Instrument sind der Augenheilkunde weite Strecken von Neuland erschlossen durch die Ermöglichung einer intravitalen Mikroskopie des Sehorgans." Für den Anatomen sind folgende Sätze interessant: „Das Wichtigste und Wertvollste .... ist aber .... die Darstellung der Struktur der Linse. Hier enthüllt uns die Spaltlampe wahre Wunder .... durch die anatomische Untersuchung war hier keine Klarheit zu gewinnen; denn durch die Fixierungs- und Härtungsprozesse werden diese feineren Strukturen derartig verändert und verwischt, daß die mikroskopische Untersuchung illusorisch wird. Die Spaltlampenuntersuchung erweist sich demnach in diesem Falle selbst der exaktesten bisher bekannten Methode als weit überlegen und hat zudem den bedeutenden Vorteil, als Untersuchungsobjekt das Organ in vivo und unter natürlichen Bedingungen zu besitzen. (In viel höherem Maße noch gilt dasselbe vom Glaskörper.)" ...... „Die neue Methode hat ferner wichtige Aufschlüsse in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht gegeben, embryonale Residuen in großer Zahl, von denen man bisher überhaupt keine Ahnung hatte, wurden nachgewiesen."

Ein zweites Hauptelement unseres Verfahrens ist die Vitalfärbung. Nachdem sie in der neuesten Auflage des Stöhrschen Lehrbuches der menschlichen Histologie zum ersten Male einen ihrer Bedeutung entsprechenden Raum bekommen hat, und andererseits zusammenfassende Referate von Ruhland, v. Möllendorff und Vonwiller in Abderhaldens Handbuch vorliegen, kann hier auf einen besonderen Nachweis ihrer Existenzberechtigung verzichtet werden (vgl. dort auch den Artikel von Erhard). Sie ist in beinahe allen Gebieten der Biologie und häufig mit dem allergrößten Vorteil verwendet worden. Eine vereinzelte pessimistische Note trägt nur die Arbeit Reicherts über ihren Wert bei Untersuchungen an Bakterien, mit nach meiner Meinung ganz unberechtigten Verallgemeinerungen über ihre Verwendung und Bewertung an Metazoen. Unsere unten mitgeteilten Ergebnisse sprechen durchaus gegen Reicherts allgemeine Schlüsse. Was die Vitalfärbung der Bakterien selbst betrifft, so ist wohl die Vermutung gestattet, daß bei langsamer erfolgender Färbung und mit geringer konzentrierten Farben und in der Auswahl die Erfahrungen aus anderen Gebieten noch mehr berücksichtigendem Verfahren sich auch noch bessere Ergebnisse erzielen ließen. Daß die Vitalfärbung zur Untersuchung wichtiger anatomischer Fragen sich empfiehlt, zeigen unter anderem v. Möllendorffs Untersuchungen über die Niere.

Wenden wir uns jetzt zu den ersten Ergebnissen unseres Verfahrens, wie sie in ausführlicherer Form in zwei Veröffentlichungen von Knüsel und Vonwiller beschrieben sind (1921 und 1923). Sie waren vorerst auf die Gewinnung von zuverlässigen normal-anatomischen Befunden gerichtet, ergaben aber ohne weiteres auch eine Anzahl pathologisch-anatomischer Daten.

Wir wendeten auf Grund fremder und auch eigener Erfahrungen zuerst Neutralrot an. Einprozentige wässerige Lösung, in den Bindehautsack des Menschen eingetropft, führt zu einer Vitalfärbung des sonst wegen seiner Durchsichtigkeit und Homogeneität im lebenden Zustand völlig unsichtbaren Hornhaut- und Bindehautepithels. Jede Zelle zeigt sich bei Beobachtung mit dem Hornhautmikroskop durch einen roten Punkt gekennzeichnet. Abgekratztes vitalgefärbtes Epithel mit Immersion untersucht zeigt, daß jeder dieser roten Punkte ein halbmondförmig oder ringförmig um den ungefärbten Kern angeordnetes Agglomerat von rot gefärbten Plasmainhaltskörnchen ist, das auf das Innenplasma beschränkt ist. Die Gegend der Stählischen Linie, das heißt, jene im unteren Drittel quer verlaufende, pigmentierte Linie im Hornhautepithel, und der Bereich des Arcus senilis färben sich unabhängig von deren Vorhandensein oder Fehlen besonders stark, was auf eine bisher noch unbekannte Eigentümlichkeit im Bau dieser Gegenden hinweist. Die Färbung kann bis zur tiefsten Epithelschicht reichen. Im Tierversuch konnten wir durch Injektion von Neutralrotlösung in die Vorderkammer auch eine Färbung der Parenchymzellen der Hornhaut erreichen und die gefärbten Zellen am lebenden Tier mit der Gullstrandschen Apparatur sehen. Die Färbung schreitet von hinten nach vorn bis zur vorderen Basalmembran und vergeht im Lauf von Wochen und Monaten wieder ohne Spuren zu hinterlassen. Auch hier handelt es sich um eine Granulafärbung. Die tiefrot gefärbten Körner liegen gleichmäßig im ganzen Plasma verteilt auch bis in die feinsten, anastomosierenden Ausläufer der Zellen hinein angeordnet. Der Kern ist farbfrei. Im Hornhautmikroskop erscheinen diese Zellen wegen ihrer bedeutenderen Größe und besonderen Form als unregelmäßig begrenzte rote Flecke.

Ganz anders verhält sich der Vitalfarbstoff Brillantkresylblau. Er durchdringt nämlich das Epithel ohne es zu färben und setzt sich erst in dem darunter gelegenen Bindegewebe fest. Diese bemerkenswerte Eigenschaft bietet uns also die Möglichkeit durch ungefärbte oberflächliche Gewebeschichten hindurch tiefer gelegene untersuchen zu können.

Mit diesem Farbstoff kann man äußerst rasch färben, wie dies früher von uns auch an Protozoen (zum Beispiel an Actinosphaerium) geschehen war. Ebenso verschwindet die Färbung sehr rasch wieder. Es liegt eine granuläre Färbung des Plasmas aller Zellen im Bindegewebe der Konjunktiva vor, die, im Hornhautmikroskop betrachtet, die Zellen als dicht verstreute tiefblaue Punkte auf hellem Grunde erscheinen läßt. Die Kerne sind farblos.

Außerdem färbten sich die Wände der als perivaskuläre Lymphräume der Konjunktivalgefäße gedeuteten Gebilde, und vor allem auch vom Limbus aus radiär ausstrahlende Stränge, die wir als solitäre Lymphgefäße ansprechen müssen. Daß Brillantkresylblau tatsächlich imstande ist, an lebendem Material Lymphgefäße elektiv zu färben, wurde uns in Versuchen am vorgelagerten Froschmesenterium bestätigt. Wir fanden sie übereinstimmend mit den Injektionsbildern von Langer und mit Kontrollpräparaten, die wir uns mittelst der Methode von Gerota hergestellt hatten, elektiv gefärbt. Es darf also erwartet werden, daß weitere Versuche mit diesem Farbstoff zur ferneren Erforschung des sonst so schwer zugänglichen Lymphgefäßsystems, und zwar des Lymphgefäßsystems lebender Organismen, noch mehr Dienste leisten wird.

Gewisse leichte, vorübergehende Schädigungen bei Neutralrot- und Brillantkresylblauvitalfärbung, worauf wir in unseren beiden früheren Arbeiten hingewiesen haben, können nach den dort angegebenen Vorsichtsmaßregeln vermieden oder doch auf ein Minimum reduziert werden, bieten andererseits gerade auch dem Pathologen interessante Anhaltspunkte über Zellveränderungen durch Eindringen fremder Stoffe (vgl. auch Schmitt).

Daß durch Vitalfärbung gerade bisher unbeachtete normale und leicht veränderte Bilder der Gewebe mit Leichtigkeit sichtbar gemacht werden können, lehren unsere Versuche mit Methylenblau.

Mit Methylenblau gelingt es augenblicklich die abgestorbenen, sich abschuppenden Zellen des Hornhaut- und Bindehautepithels tiefblau zu färben und in diesem Falle sogar die besonders intensiv gefärbten Zellkerne auch schon im Hornhautmikroskop am lebenden Menschen deutlich zu sehen. Es läßt sich damit auch zeigen, daß bei Konjunktivitis und anderen pathologischen Zuständen die Zahl der abschuppenden Zellen stark vermehrt ist. Das war unerwarteter Weise auch in einem Fall von Iridokyklitis der Fall.

Methylenblau färbt außerdem, wie nach den Untersuchungen von Dogiel und anderen zu erwarten war, die Nerven und ihre Endapparate. Ihre Färbung am lebenden Menschen gibt Aufschluß über die topographische Verteilung der Endkolben und der viel selteneren „Keulen" in der Konjunktiva. Die gefärbten größeren Kolben sind dabei oft schon von bloßem Auge zu sehen. Außerdem werden die zu ihnen gehenden und sie untereinander verbindenden Nervenfasern sichtbar. Struktureigentümlichkeiten der Nerven: Verlauf, Faserstruktur, arterielles Begleitgefäß, „Segmentierung", können verfolgt werden. Ebenso können sehr viel weiter als ohne Färbung die Nerven der Kornea verfolgt werden. Die im Leben also wirklich vorhandenen Varikositäten, ihre Verteilung und Verästelung und auch ihre Endapparate werden sichtbar, besonders auch ihre Verteilung in pathologisch veränderten Stellen.

Die durch Färbung sicher als Nerven erkannten Gebilde konnten in der Konjunktiva bulbi nachträglich auch ohne Färbung wieder aufgefunden werden. In allen Fällen können sie bei geeigneter Untersuchungstechnik nun schon mit unbewaffnetem Auge bei einfacher seitlicher Beleuchtung makroskopisch gesehen werden.

Das Verfahren erlaubt also die Darstellung und Untersuchung in vivo et in loco von folgenden menschlichen Zellen, Geweben und Organen: Epithelzellen des Hornhaut- und Bindehautepithels nebst Abschuppungsprozeß dieser Membranen in gesunden und pathologischen Verhältnissen, Bindegewebszellen der Konjunktiva, Nerven und Nervenendapparate der Bindehaut und Hornhaut, Lymphgefäße der Konjunktiva. Außerdem konnten die lebenden „fixen" Zellen des Hornhaut-

parenchyms des Kaninchens und die Lymphgefäßstämme des Froschmesenteriums auf gleiche Weise gefärbt werden.

Wir haben schon in unserer ersten Arbeit unser Verfahren einer Kritik unterzogen und dabei darauf hingewiesen, daß es besonders noch daran kranke, daß nur mit verhältnismäßig schwachen Vergrößerungen gearbeitet werden könne. Wenn uns zwar auch gegen Untersuchungen mit stärkeren Systemen am Menschen kein prinzipielles Hindernis zu bestehen scheint, so halten wir es doch für besser, zunächst einen anderen Weg einzuschlagen, und zwar Tiere zu untersuchen, deren ganze Körperoberfläche unserer Untersuchung leicht zugänglich ist. Damit tritt auch die Haut in den Kreis der mit unserem Verfahren erforschbaren Organe.

Als drittes Hauptelement unseres Verfahrens tritt nun eine Umgestaltung unserer gewöhnlichen Mikroskopiertechnik hinzu in doppelter Form. Erstens bedienen wir uns einer durch die Spaltlampe angeregten Anordnung und zweitens schritten wir zu Versuchen mit dem Opakilluminator, um auch mit starken Systemen an unser Objekt heranzukommen.

Allerdings war ja auch schon bisher die Möglichkeit zur Untersuchung lebender Zellen und Gewebe im lebenden Organismus gegeben. Allein man war auf eine kleine Anzahl besonders geeigneter, durchsichtiger Untersuchungsfelder angewiesen: den Saum des Schwanzes der Kaulquappen, die vorgelagerte Zunge und das vorgelagerte Mesenterium des Frosches und ähnliche Objekte. Durch die Gullstrandsche Spaltlampe, die Kapillaroskopie und den Opakilluminator angeregt, lassen sich nun weitere, allgemeiner verwendbare Verfahren ausdenken, deren erste Ergebnisse hier dargestellt werden sollen.

Als Untersuchungsobjekt dient uns die Haut kleiner lebender Fische, nebenbei auch deren Hornhaut. Die metallglänzenden Reflexe der Kutis und der Iris ermöglichen es, das von oben, sei es schräg, sei es senkrecht, auffallende Licht in geeigneter Weise zurückzuwerfen und dadurch die darüber gelegenen Schichten zur Untersuchung geeignet zu machen.

Die erstere Anordnung bedient sich einer Mignonglühlampe mit oder ohne vorgesteckter Sammellinse, welche das Licht schräg von oben auf das Beobachtungsfeld wirft. Diese Anordnung eignet sich besonders zur Beobachtung bei schwächerer Vergrößerung (Leitz Objekt. 2 zum Beispiel). Es gelingt damit im Hautepithel durch Vitalfärbung mit Neutralrot und besonders auch Methylenblau einzelne besonders stark gefärbte Zellen sichtbar zu machen, die in gewissen Abständen voneinander über den ganzen Körper zerstreut und teilweise auch im Hornhautepithel zu finden sind. Außerdem treten Ränder und Skulptur der Schuppen und die Pigmentzellen durch ihre natürliche Farbe sehr deutlich hervor.

Die zweite, auch für stärkere Vergrößerungen geeignete Anordnung ist der sogenannte Opakilluminator, wobei das Licht der Glühlampe durch ein seitliches Fenster des Objektivs eintritt, im Objektiv durch eine Glasplatte oder ein Prisma nach unten gesandt wird, das Untersuchungsfeld durchleuchtet und von den oben genannten Reflektoren wieder zurückgesandt wird.

Die Anregung zu Versuchen in dieser Richtung gab ein Artikel von J. Schmidt über die Untersuchung tierischer Hartsubstanzen mittelst des Opakilluminators. Bei dieser Apparatur ist der Gebrauch von der Größe des Objektabstandes in keiner Weise abhängig. Schmidt wandte dieses sonst nur zu metallographisch-mikroskopischen Untersuchungen gebrauchte Verfahren mit Erfolg für biologische Untersuchungen über Knochen, besonders auch von Skeletteilen niederer Tiere, an, die wegen ihrer Zerbrechlichkeit mit dem Dünnschliffverfahren nicht bearbeitet werden können. Zwar sind die Angaben Schmidts für unsere Pläne zunächst gar nicht ermunternd. Er bezeichnet als nach seiner Ansicht nötige Vorbedingungen: Beobachtung ohne Deckglas

(ausgenommen bei Immersion), ferner hinreichend ebene und glatte Flächen, von Natur vorhanden oder künstlich, z. B. durch Schleifen, herzustellen.

Wir ließen uns aber dadurch nicht abhalten, trotzdem Versuche mit dieser neuen Einrichtung anzustellen und wollen nun über deren erste Ergebnisse hier berichten. Wir konnten dabei feststellen, daß die von Schmidt angegebenen Einschränkungen nicht absolut gelten und diese Schwierigkeiten überwindbar sind. Freilich weichen die dabei zu sehenden Bilder teilweise stark vom gewohnten mikroskopischen Bilde ab. Schmidt sagt selber (Seite 114): „Ferner erscheinen die Bilder mancher Objekte im auffallenden Lichte sehr fremdartig, ähnlich wie auch Dunkelfeldbilder bisweilen nicht leicht mit dem Hellfeldbild des gleichen Objekts in Übereinklang zu bringen sind. Dieser Umstand dürfte aber bei genauerer Betrachtung eher ein Vorteil als ein Nachteil sein; denn das Objekt bietet uns neue Seiten seines Wesens dar, die der üblichen, durch Gewohnheit geheiligten Betrachtungsweise verschlossen blieben.“

Diese Versuche bieten Interesse besonders im Gebiete der stärkeren Vergrößerungen, welche mit den vorher besprochenen Verfahren nicht angewendet werden können. Es zeigte sich dabei, daß dieser neue Weg gangbar ist. Bei geeigneter Anordnung gelang es dennoch Deckgläser anzuwenden. Wir versuchten zum Beispiel folgende Zusammenstellung: Leitz Okular I, Objektiv 6a, Opakilluminator, Deckglas. So war es möglich, am Ansatz der Brustflosse eines kleinen Fisches durch die Haut (Fig. 1) hindurch deutlich quergestreifte Muskulatur und

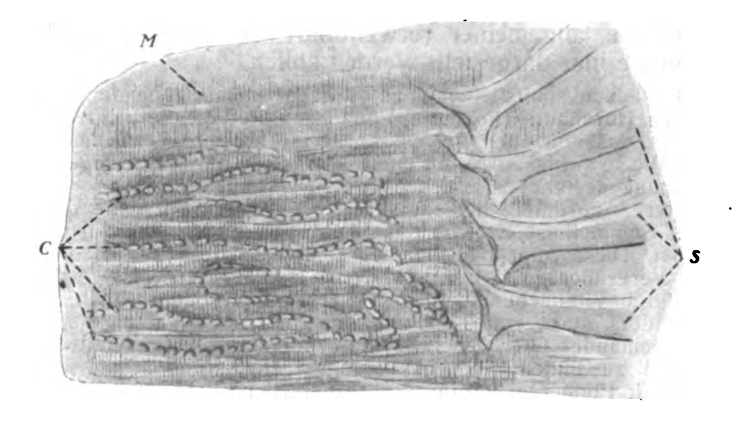


Fig. 1. Beobachtung mit Leitz Okular I, Objektiv 6a, Opakilluminator, Deckglas (Vergrößerung 220 ×). Stelle am Ansatz der Brustflosse eines lebenden kleinen Fisches, ungefärbt. (Bitterling, Rhodeus amarus.) Man sieht mehrere Kapillaren *(C)* mit darin enthaltenen Blutkörperchen, quergestreifte Muskelfasern *(M)* und Skelettstücke der Flosse *(S)*.

zahlreiche Kapillaren mit strömendem Blut zu beobachten, außerdem Skelettstücke der Flosse. Weitere Versuche lehrten, daß auch mit Immersion am gleichen Objekt gearbeitet werden kann. Bei der Zusammenstellung: Periplan. Okular 10 ×, Ölimmersion 1/12, Opakilluminator, Deckglas, waren an der ungefärbten Haut eines lebenden kleinen Fisches die Epithelzellengrenzen ganz auffallend deutlich und konnte auch wieder die Zirkulation in einem Blutgefäß deutlich gesehen werden. Am vitalgefärbten Objekt waren einzelne gefärbte Körner an der Hautoberfläche äußerst scharf umrissen zu sehen.

Damit ist der oben erwähnte Übelstand der zu kleinen Vergrößerungsmöglichkeit behoben und der Beobachtung lebender Zellen

und lebender Gewebe im lebenden Organismus ein weites Feld eröffnet. Denn es versteht sich von selbst, daß mit den nötigen Abänderungen sich das Verfahren auch auf zahlreiche andere Objekte übertragen läßt, und wir von nun an nicht mehr auf die früher genannten, durchsichtigen Beobachtungsfelder allein angewiesen sind.

Unser neues Verfahren stellt sich somit dar als zusammengesetzt aus der methodischen Verwendung der Gullstrandschen Apparatur (Spaltlampe und Hornhautmikroskop), der Vitalfärbung, der Leitzschen Apparatur zur schrägen Beleuchtung am gewöhnlichen Mikroskop, ergänzt durch eine vorgesetzte Sammellinse mit Irisblende und Spalt, und dem Leitzschen Opakilluminator. Unsere Hauptuntersuchungsobjekte waren das menschliche Auge und tierische Augen, besonders deren Hornhaut und Bindehaut, und ferner die Haut und Hornhaut von Knochenfischen. Die Hauptvorteile des Verfahrens sind die Untersuchung lebender Zellen und lebender Gewebe im lebenden Organismus, wobei die natürliche Farbe dieser Gebilde oft eine Quelle besonders günstiger Beobachtungsmöglichkeiten ist, außerdem auch die Tatsache, daß wir oft körperliche Bilder, nicht nur flächenhafte, wie beim Schnittverfahren, sehen, ferner die ausgedehnte Verwendungsmöglichkeit der Vitalfärbung zur Verbesserung der Sichtbarmachung von sonst un- oder nur schwer sichtbaren Elementen der Untersuchungsfelder, ferner die durch die Anwendung des Opakilluminators zur Untersuchung lebender Objekte bewiesene Möglichkeit, auch mit den stärksten Vergrößerungen beobachten zu können.

Einige erste Ergebnisse haben sich bereits für die ophthalmologische Untersuchungstechnik förderlich erwiesen. Wir dürfen hoffen, auf diesen neuen Wegen weiterhin neues Wissen zu erlangen und versuchen an Fragen heranzutreten, welche mit den sonst üblichen Methoden kaum zu lösen sind.

Literatur.

Buchner, P., Berlin, Bornträger 1921. **Duesberg, Merkel-Bonnet,** Ergebnisse, Bd. 20, 1912. **Erhard,** Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Lieferung 35, Abt. V, Teil 2, Heft 3, 1922. **Fischer, A.,** Jena 1899. **Knüsel, O., u. Vonwiller, P.,** Schweiz. med. Wochenschrift Nr. 34, 1921. **Knüsel, O., u. Vonwiller, P.,** Zeitschr. f. Augenheilkunde, Bd. 49, 1922, H. 4. **Koeppe, L.,** Bd. 1, Berlin, Springer 1920. **Kölliker, A.,** Handb. d. Gewebelehre d. Menschen, 6. Aufl., Bd. 3, Leipzig 1902. **Magnus, G.,** Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 175, 1922, S. 147—178. **v. Möllendorf,** Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 2, 1921, H. 2. **Derselbe,** Münch. med. Wochenschrift 1922, S. 1069—72. **Bradley, M., Patten** u. **Rees Philpott,** Anatom. Record, Vol. 20, Nr. 4, 1921, S. 393—413. **Peterfi, T.,** Zeitschrift f. wissensch. Mikroskopie, Bd. 38, 1921, S. 342—245. **Reichert, Fr.,** Zentralblatt f. Bakteriologie, Abt. 1, Orig., Bd. 87, 1921, S. 118—160. **Schaffer, J.,** Wiener klin. Wochenschrift, Jahrg. 46, 1921. **Schmidt, W. J.,** Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. 37, 1920, S. 101—119. **Sigrist-Streuli,** Schweiz. med. Wochenschr., 52. Jahrg., 1922, S. 1191—92. **Stöhr-v. Möllendorff,** Jena 1922. **Vonwiller, P.,** Festschr. f. Zchokke, Basel 1920. **Derselbe,** Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 2, 1921, H. 2. **Virchow, H.,** Handb. d. ges. Augenheilkunde von Gräfe-Sämisch, Kap. II, 1905. **Vogt, A.,** Berlin, Springer 1921. **Wallin, Ivan,** American Journal of Anatomy, Vol. 30, 1922, S. 203—229 u. 451—267.

Forensisch und geburtshilflich bemerkenswerte Sektionsbefunde Totgeborener.

Von **Konrad Helly.**
(Aus dem pathologischen Institut des Kantonsspitals in St. Gallen.)

Durch die mannigfachen Gesichtspunkte, welche bei forensischen Obduktionen Neugeborener zu beachten sind, mag es gerechtfertigt erscheinen, wenn im Folgenden einige Sektionsbefunde mitgeteilt werden, die sowohl durch ihre Seltenheit Erwähnung verdienen dürften, als auch durch die Fragen, zu welchen sie Veranlassung bieten. Die wichtigsten Erhebungen bei den genannten forensischen Obduktionen gelten ja zumeist der Feststellung, ob die Frucht zur Zeit ihrer Geburt gelebt hat, und ferner, ob etwa vorhandene Verletzungen vor, während oder nach der Geburt zustande gekommen sind, beziehungsweise ob sie vor oder nach dem Ableben der Frucht beigefügt wurden. Der Umstand, daß keine der drei gleich zu erörternden Beobachtungen Gegenstand forensischer Tätigkeit gebildet hat, dürfte ihrer Auswertung für dieses Gebiet kaum einen Eintrag tun, da die ihnen zugrunde gelegenen Erscheinungen ebenso wohl als Unterlage solcher Tätigkeit gedacht werden können, jedenfalls aber in anderen Fällen für eine solche als Erfahrungstatsachen Berücksichtigung beanspruchen dürfen. Naturgemäß ergeben sich durch die Art des vorliegenden Materials hierbei auch einige geburtshilflich bemerkenswerte Gesichtspunkte.

Um nun sogleich mit einem seltenen und eigenartigen Befund zu beginnen, gehört derselbe sicherlich zu den merkwürdigsten Erlebnissen, welche einem sich keines beabsichtigten Scherzes versehenden Obduzenten überhaupt am Sektionstisch begegnen können. Man mag noch so sehr jeglichen sogenannten Scherz an und mit menschlichem Leichenmaterial verabscheuen, sei es auch „nur“ solches Neugeborener, ist doch die Tatsache leider nicht in Abrede zu stellen, doß sowohl in der normalen, wie in der pathologischen Anatomie, beziehungsweise an ihren Arbeitsstätten jene Rücksicht bisweilen mehr oder minder außeracht gelassen wird, auf welche nun einmal ein toter Mensch und auch seine losgelösten Teile unbedingt Anspruch erheben dürfen. Vielleicht mag diese kleine Abschweifung auf das Gebiet selbstverständlich sein sollender ärztlicher Ethik für überflüssig erachtet werden — und doch, was läge näher als einem Scherz im Spiel zu glauben, wenn man erfährt, daß die äußerlich anscheinend unversehrte Leiche eines Neugeborenen bei der Eröffnung der Schädelhöhle das Kleinhirn vermissen läßt und daß sich dasselbe dann im Verlaufe der weiteren Sektion als formlose zertrümmerte Masse im rechten Pleuraraum vorfindet?!

Doch um nicht zu sehr vorzugreifen, lasse ich zunächst die näheren Umstände folgen, welche der Geburt und Obduktion des in Rede stehenden Falles vorausgingen.

Bei einer 41jährigen Mehrgebärenden wird ein akutes Hydramnion festgestellt und da außerdem die Indikation zu beschleunigter Beendigung der Geburt besteht, wird die Wendung der Frucht auf den Fuß vollzogen, sowie die Extraktion angeschlossen, welche jedoch, da der Muttermund noch nicht vollkommen eröffnet ist, nur unter Schwierigkeiten gelingt. Dieselben waren immerhin groß genug, daß von geburtshilflicher Seite mit der Möglichkeit einer erfolgten Beschädigung der Wirbelsäule gerechnet wurde. Das Neugeborene atmete nicht,

zeigte auch keine Pulsation der Nabelarterie, ließ aber anscheinend Herztöne hören und es wurden also Belebungsversuche, darunter insbesondere auch Schultzesche Schwingungen angestellt, nach halbstündigem vergeblichem Bemühen jedoch aufgegeben und das Kind kam weiterhin als „totgeboren“ zur Sektion, die kurz nachher vorgenommen werden konnte.

Dieselbe ergab nun (S. P. Nr. 89/1921) in ihren für den vorliegenden Gegenstand bemerkenswerten Befunden, daß es sich um eine ausgetragene weibliche Frucht handelte von 52 cm Länge und 3850 g Gewicht mit einem Breiten-Längenmaß des Schädels von 10 : 11½ cm, dessen große Fontanelle gewöhnliche Spannung aufwies. Die inneren Meningen waren über der Konvexität des Gehirns ein wenig blutig suffundiert; das Großhirn wies bei normaler allgemeiner Ausbildung zahlreiche Blutungen im rechten Hinterhauptslappen auf. Doch nun kam die erste Überraschung — bei der weiteren Entnahme des Gehirns aus der Schädelhöhle fehlte das Kleinhirn mit Ausnahme der beiden Flocculi und das verlängerte Mark war gegen das weitere Rückenmark abgerissen, wobei der Riß hinter der Brücke quer durch die Rautengrube ging. Natürlich waren die Kleinhirnbrückenstiele einschließlich der Bindearme gleichfalls durchrissen und ihr Rest sowie die Oblongata von zahlreichen Blutungen durchsetzt.

Soweit der Einblick von oben in den Rückenmarkskanal zunächst möglich war, keine Fortsetzung von Gehirnsubstanz oder Rückenmark.

Bei der weiteren Sektion fiel nun auf, daß das Zwerchfell beiderseits in der Höhe des Rippenbogens stand und gegen die Bauchhöhle ein wenig vorgewölbt war und die Erklärung dafür bot die Eröffnung der Brusthöhle: aus der rechten Pleurahöhle stürzte in diesem Augenblick mit reichlichem Blut das in blutige Bröckel zertrümmerte Kleinhirn heraus, während sich in der linken nur flüssiges Blut vorfand, beiderseits zusammen etwa ein Zehntel Liter. Es zeigte sich ferner zwischen dem 6. und 7. Halswirbel eine vollständige quere Durchreißung der Wirbelsäule und in dem Spalt lag zusammengeknäuelt die Fortsetzung des Rückenmarkes von oben her bis zu dieser Stelle, behaftet mit einer der proximalen entsprechenden gleichen Bruchfläche. Das prävertebrale Zellgewebe war von der Kehlkopfhöhe bis in die Mitte des Thorax blutig suffundiert, die rechte Pleurakuppe durchrissen und mit dem Wirbelsäulenspalt in Kommunikation. Auch an der Hinterseite der Thymus bestand eine Blutsuffusion. Die gesamten übrigen Organe waren mit Ausnahme einer bedeutenden kongenitalen Struma normal entwickelt; als erwähnenswerte Befunde fanden sich noch zahlreiche Ekchymosen im Epikard und ferner ausgebreitete fetale Atelektase der Lungen, von denen der linke Oberlappen jedoch schon verhältnismäßig reichlich lufthaltig war, während in den anderen Lappen nur herdförmige Bezirke Luft enthielten.

Wie soll man sich nun das Zustandekommen dieses bizarren Befundes erklären? Das erste Ereignis in der Aufeinanderfolge muß wohl der Wirbelsäulenriß bei noch bestandenem Leben der Frucht gewesen sein; darauf deutet die starke Blutung in die Weichteile des Halses und in die Brusthöhle hin. Da gleich nach der Geburt noch Herztöne des Kindes zu vernehmen waren, scheint es zunächst nicht wahrscheinlich, daß zu diesem Zeitpunkt bereits eine nennenswerte oder gar so schwere Verletzung des verlängerten Markes bestanden haben sollte und man wäre geneigt, in den ohnehin von manchen Seiten als zu gefährlich grundsätzlich abgelehnten Schultzeschen Schwingungen jenes mechanisch wirksame Moment zu erblicken, welches die Gehirn- und Rückenmarksverletzungen und -verlagerungen verschuldet haben könnte. Es schiene dieser Zusammenhang vielleicht möglich, wenn man annehmen wollte, daß während der Schwingungen infolge des gelockerten Zusammenhaltes der durchrissenen Wirbelsäule eine abwechselnde Verlängerung und Verkürzung derselben eingetreten sei. Dadurch wäre es jeweils bei einer Verlängerung des Wirbelrohres zu einer Saugwirkung in diesem gekommen; da dieses Rohr aber infolge der entstandenen Rißverletzungen mit der rechten Pleurahöhle in Kommunikation stand, seien die genannte Saugwirkung, verstärkt durch die mit der künstlichen Atmung erzeugte inspiratorische Saugwirkung und mit ihr vereint die Schwingungs-

erschütterungen ausreichend gewesen, um ein Abreißen von Rückenmark und Kleinhirn zu bewirken. War diese Masse erst einmal in das Wirbelrohr eingetreten, dasselbe verstopfend, dann wäre sie nach und nach immer mehr in die Pleurahöhle gesaugt worden, während etwa zur Geltung kommende Druckwirkungen in entgegengesetztem Sinne nicht zur Rückbeförderung hätte ausreichen müssen, da ihnen die Ausbreitungsmöglichkeit über den Thorax und von da weiter den geringeren Widerstand geboten habe. Immerhin bliebe es bei diesem Erklärungsversuch doch auffällig, daß die erörterten Wirkungsmomente zu einer Kraftleistung wie die vorliegende ausreichend gewesen sein sollten, selbst wenn man dem auf dem Schädel von außen lastenden Luftdruck noch eine unterstützende Rolle zuerkennen wollte.

Mir will daher eine andere Erklärungsmöglichkeit als den Tatsachen eher entsprechend erscheinen und die suche ich darin, daß ja die Extraktion nur unter Schwierigkeiten gelang, welche ihren Grund in der noch unvollständigen Eröffnung des Muttermundes gehabt haben müssen, mit anderen Worten; es lastete auf dem durchtretenden Schädel ein bedeutender allseitiger Gewebsdruck, und als in diesem Augenblick die Wirbelsäule riß und ihre damit entstandene plötzliche Verlängerung als Saugwirkung hinzutrat, da wurde ein momentaner Abriß von Kleinhirn und Rückenmark bewirkt und unter der gleichen Gesamtmechanik unmittelbar auch die ganze Gewebsmasse bis in die Pleurahöhle durchgepreßt. Daß hierbei das Kleinhirn zertrümmert wurde, ist wohl selbstverständlich; immerhin mögen die nachfolgenden Schwingungen noch eine weitere Zerkleinerung seiner Bröckel erzeugt haben, was aber schließlich unwesentlich ist.

Nun bleibt allerdings bei diesem Erklärungsversuch noch eine Schwierigkeit anscheinend unbehoben, das sind die nach der Geburt noch vernommenen kindlichen Herztöne. Man könnte sie ja für eine Täuschung halten wollen; doch ist dies nicht nötig, wie wir gleich sehen werden. Jedenfalls aber müssen wir annehmen, daß im Augenblick des Kleinhirn-Rückenmarkabrisses die Blutzirkulation noch bestand, denn das beweisen die Blutsuffusionen an den Bruchflächen daselbst, während andererseits am Neugeborenen trotz vorhandener Herztöne keine Pulsation der Nabelarterie zu beobachten war.

Zur Erklärung dieser Sonderbarkeiten und anscheinenden Widersprüche mag folgende nun schon 20 Jahre zurückliegende Beobachtung, ebenfalls an einer Neugeborenen-Leiche, dienen können. Es handelt sich um einen Befund, welcher gleichfalls auf dem Seziertisch, aber nicht der pathologischen, sondern der normalen Anatomie erhoben wurde. Mein unvergeßlicher Lehrer und damaliger Chef, der berühmte Anatom Emil Zuckerkandl, hatte zur Gewinnung möglichst lebensfrischen menschlichen Materials für gewisse histologische Untersuchungen die Wiener geburtshilflichen Kliniken um Überlassung geeigneter Leichen Neugeborener ersucht, und so wurde denn eines Tages eine solche Leiche in das anatomische Institut überbracht. Es handelte sich um einen Fall, bei welchem die Perforation des lebenden Kindes notwendig geworden war und es dürften 15—20 Minuten verstrichen gewesen sein, als mein Chef an die Präparation der Leiche schritt, wobei mir die Aufgabe zufiel, ihm zu assistieren. Am Tode des Kindes konnte umso weniger ein Zweifel obwalten, als aus der mit dem Kranioklasten breit eröffneten

Schädelhöhle nur mehr Fetzen und Bruchstücke ihres Inhaltes ragten, dieselbe praktisch aber als enthirnt angesehen werden konnte. Doch siehe da — als der Herzbeutel eröffnet wurde, begann das Herz deutliche und rhythmische Kontraktionen auszuführen, die selbst noch kurze Zeit anhielten, als es bereits herausgeschnitten neben der Leiche auf dem Tische lag, also ein Verhalten, wie wir es am Froschherzen regelmäßig zur Ansicht bringen können. Übrigens berichtete H. E. Hering beim Kongreß für innere Medizin 1905, daß ihm die Wiederbelebung eines elf Stunden nach dem Tode dem Kadaver entnommenen menschlichen Herzens durch Ringersche Lösung gelungen sei, und in der Diskussion hierzu verwies Deneke auf eine frühere ähnliche Beobachtung seinerseits bei einem Enthaupteten.

Übertragen wir nun diese Erfahrungen und Beobachtungen auf unseren oben berichteten Fall, ergibt sich eine keineswegs unwahrscheinliche Erklärung für das Bestandenhaben von Herztönen ohne Pulsationserscheinung an der Nabelarterie wohl in dem Sinne, daß es sich um eine Erscheinung lediglich am Herz der Frucht, nicht aber um eine wirkliche Lebenserscheinung dieser selbst gehandelt haben mußte. Auch in dem vorhin zweitberichteten Fall des enthirnten Kindes war von einer eigentlichen Blutbewegung an den Gefäßen nichts zu bemerken und es ist dies für beide Fälle insofern vielleicht ohne weiteres verständlich, wenn man berücksichtigt, daß in beiden ein bedeutender Blutverlust sich an die Verletzungen anschließen mußte, im ersten Falle in die eigene Brusthöhle, im zweiten aus der eröffneten Schädelhöhle nach außen. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet verliert sich der Widerspruch, welcher zunächst darin gelegen zu sein schien, daß trotz vorausgängiger unbedingt sofort tödlicher Verletzung an verlängertem Mark und Kleinhirn noch eine Herztätigkeit möglich gewesen sein sollte, indem wir diese Möglichkeit eben als durchaus gegeben ansehen dürfen.

Wir können also in einem wie im anderen Falle uns dahin entscheiden, daß im Augenblick der vollendeten Geburt das Leben des betreffenden Kindes erloschen war, also im landläufigen Sinne eine Totgeburt vorlag, unbeschadet der wissenschaftlich interessanten Frage, ob das Herz jeweils noch schlug oder zu schlagen befähigt war. Die Bedeutung einer derartigen Entscheidung vom forensischen, unter Umständen auch vom zivilrechtlichen Standpunkt, liegt auf der Hand und sie muß dazu veranlassen, in einem gegeben ähnlichen Falle die Beurteilung, ob lebend oder tot geboren, nicht von den Erscheinungen der etwa bestehenden Herztätigkeit, mindestens aber nicht von diesen allein abhängig zu machen, sondern auch noch von dem Vorhandensein oder Fehlen anderweitiger unzweideutiger Lebensäußerungen, beziehungsweise vom etwa erhobenen gesamten Obduktionsbefund. Wenn derselbe wie hier ein Ereignis sicherstellt, von welchem wir aussagen können, daß es als solches unmittelbar und sofort tödlich gewirkt haben muß, dann fällt eben mit dessen Zeitpunkt auch der für den Todeseintritt anzusetzende zusammen, und diesem Gesichtspunkt muß die Betrachtung aller etwaigen späteren Veränderungen und Vorgänge am betreffenden Organismus untergeordnet werden. Die Anwendung dieses Grundsatzes auf den ersten der beiden vorliegenden Fälle ergäbe z. B., auch wenn man von der Vornahme der Belebungsversuche und Schwingungen keine Kenntnis hätte, daß der teilweise Luftgehalt der Lungen nicht Zeichen aktiver Lebenstätigkeit des Kindes sein konnte, sondern auf irgendwelche

passive Vorgänge unter äußerer Einwirkung zurückgeführt werden müsse. Andererseits können wir auch so mit Sicherheit entscheiden, daß nicht unzweckmäßige Belebungsversuche den Tod des neugeborenen Kindes verschuldet haben, sondern daß derselbe als Folge des eigentlichen Geburtsvorganges denselben bereits vorausgegangen war.

Haben wir nun soeben zwei Fälle kennengelernt, bei denen trotz vorausgängiger sicherer Totgeburt nachher noch Lebenserscheinungen am Herzen wahrgenommen werden konnten, möge jetzt ein dritter Fall folgen, in welchem eine sicher schon längere Zeit vor der Geburt abgestorbene Frucht bei der Sektion anatomische Veränderungen wahrnehmen ließ, welche geeignet sein konnten, den Eindruck zu erwecken, daß sie als Geburtsfolgen am noch lebenden Kind enstanden wären.

Es handelte sich um eine (S. P. Nr. 180/1921) 50 cm lange, 3600 g schwere weibliche Totgeburt einer 39jährigen Frau, ohne irgendwelche belangreiche nähere Angaben über den Zeitpunkt, zu welchem der Fruchttod erfolgt sein mochte. Die Haut des Kindes war in ausgedehntem Maß mazeriert, was immerhin schließen läßt, daß der Fruchttod vor Beginn der Wehentätigkeit, welche bis zur erfolgten Geburt 18 Stunden gedauert hatte, eingetreten sein mußte. Der normalen Größenverhältnissen entsprechende Schädel war durch den Geburtsmechanismus so stark konfiguriert, daß eine genaue Messung seiner Durchmesser undurchführbar erscheinen mußte. Auffallend war nun bei der Schädelsektion, daß die weiche Schädeldecke über dem Hinterhaupt eine Blutsuffusion der inneren Schichten aufwies, wie sie sonst dem Geburtshämatom an dieser Stelle zu entsprechen pflegt, allerdings ohne eine, jenes regelmäßig begleitende, ödmatöse Durchtränkung des Gewebes erkennen zu lassen. Ferner fand sich die Dura im Bereiche der kleinen Fontanelle ebenfalls blutig suffundiert. Die inneren Meningen wiesen den gleichen Zustand in ausgedehnterem Maß auf. Von den übrigen Organen war nur das Verhalten der Lungen bemerkenswert, indem dieselben bei noch vollständiger fötaler Atelektase zerstreute Ekchymosen ihrer Pleuraoberfläche besaßen.

Der letztere Befund ist einer Deutung am leichtesten zugänglich und bei totgeborenen, auch mazerierten Früchten im allgemeinen als Zeichen intrauterin eingetretener Asphyxie zu betrachten. Vermutlich sind die Blutsuffusionen der inneren Meningen auf gleiche Weise zustande gekommen. Schwieriger stellt sich die Deutung der Blutung in der Dura und besonders in der weichen Schädeldecke, da hier die Hervorrufung durch Asphyxie doch einen außergewöhnlichen Befund bedeuten müßte. Hinzugefügt sei, daß auch mikroskopisch an letzterer Stelle außer der Blutsuffusion weder Ödem, noch sonstige zelluläre Reaktion zu bemerken war, welche die intravitale Entstehung des Befundes bewiesen hätte. Die Ähnlichkeit mit einem Geburtshämatom war immerhin groß genug, daß die Frage berechtigt erscheint, ob ein derartiger Blutaustritt ins Gewebe nicht auch unter gewissen Bedingungen postmortal entstehen könne. Ich glaube, diese Frage bejahen zu dürfen, wenn ich auf die jedem Obduzenten bekannte Tatsache hinweise, daß beispielsweise im prävertebralen mediastinalen Zellgewebe, aber auch an anderen Stellen bei der Entnahme der Organe aus der Leiche künstlich Blut in die Gewebsspalten gelangen oder gepreßt werden kann, wodurch der Unerfahrene auf den Gedanken stattgehabter echter Blutung gerät. Daß im vorliegenden Falle die Möglichkeit für ein derartiges postmortal erfolgtes Eindringen von Blut ins Gewebe bestanden haben konnte, geht aus dem Verhalten des Schädels hervor, welcher während der Geburt, wie beschrieben, bedeutend zusammengepreßt worden war, wobei es bei dem ohnehin schon etwas totfaulen Zustand der abgestorbenen Frucht umso eher zu Blutgefäßzerreißungen kommen konnte, und damit in weiterer Folge der Schädel-

konfiguration zur Bluteinpressung ins Gewebe in der auch noch durch die natürliche Hypostase begünstigten Gegend, da es sich um eine Geburt in Hinterhauptslage handelte. Sehen wir doch gelegentlich bei Leichen mit Stauungserscheinungen ebenfalls an den abhängigsten Stellen des Rumpfes sicher postmortal und als Hypostasewirkung entstandene „Blutungen“ auftreten, sowie ferner auch gewisse ähnliche Befunde der Darmschleimhaut und des Endometriums in gleichem Sinne gedeutet werden.

So weit wäre nun dieser Fall geklärt, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß, wenn auch spärliche, so doch genügende Angaben über den der Geburt vorausgegangenen Zustand, insbesondere aber über den Geburtsablauf selbst zur Verfügung standen. Wie aber, wenn es sich in einem anderen derartigen Falle beispielsweise um eine tot aufgefundene Kindesleiche handelte, ohne daß genügende Erhebungen zu Gebote ständen? In einem forensischen derartigen Falle müßte sich der Obduzent darüber Rechenschaft ablegen, ob nicht die Möglichkeit vorliegt, daß das Kind lebend geboren — siehe das Geburtshämatom — wurde, dann aspyktisch — siehe die Pleuraekchymosen — zugrunde ging, vielleicht geradezu erstickt wurde und erst in der darauffolgenden Zeit bis zu seiner Auffindung der Fäulnismazeration anheimgefallen sei. Bei einer derartigen Überlegung müßte als wegleitend wohl das makro- und besonders mikroskopische Verhalten des scheinbaren Blutergusses anzusehen sein. Fehlen jeglicher als sicher vitaler Natur anzusehender Reaktionserscheinung müßte auch hier wie sonst bei der Beurteilung von Blutungen und Verletzungen für die postmortale Entstehung gewertet werden.

Überblicken wir nun die mitgeteilten drei Beobachtungen, so sehen wir, daß bei allen unter Umständen der Sektionsbefund, sei es allein, sei es im Zusammenhalt mit anderen Beobachtungen, an den betreffenden Fällen imstande sein konnte, Zweifel darüber aufkommen zu lassen, in welchem Zeitpunkt in der Aufeinanderfolge der anatomischen Veränderungen der Fruchttod eingetreten sein dürfte. In dem erstbeschriebenen Fall sah sich sogar der Geburtshelfer veranlaßt, durch längere Zeit Belebungsversuche anzustellen, als das Kind schon unwiderruflich abgestorben sein mußte. Es ergibt sich ferner, daß in den beiden ersten Fällen jene anderen Beobachtungen in dem Sinne hätten irreleiten können, daß sie einen späteren Zeitpunkt des Todeseintrittes wahrscheinlich machen konnten, als auf Grund des Obduktionsergebnisses der Fall sein mußte, während im dritten Falle das Verhältnis umgekehrt lag, indem dieses Ergebnis einen späteren Todeszeitpunkt möglich erscheinen lassen konnte, als den anderen Beobachtungen entsprach und als es auch tatsächlich der Fall war. Es ergibt sich sonach aus den mitgeteilten Fällen, daß bei der Sektion Neugeborener die Zeitbestimmung des Todeseintrittes mehr noch wie sonst nicht nur auf Grund der nachweisbaren anatomischen Verhältnisse allein zu erfolgen hat, sondern unter Mitberücksichtigung sämtlicher Angaben, welche über die mit der Geburt zusammenhängenden Vorkommnisse erhältlich sind. Gehört es an und für sich schon zu den wesentlichen Aufgaben jedes ärztlich denkenden Obduzenten, sich bei allen Sektionsfällen jeweils ein Urteil darüber zu bilden, wann der Tod eingetreten sein mochte, ist aber ganz besonders der gerichtsärztliche Obduzent genötigt, sich weitestgehende Klarheit über diese Frage zu verschaffen. Geben nun die berichteten Fälle nicht nur für andere ähnlich liegende vielleicht mit Vorteil zu verwendende Fingerzeige, so lassen sie auch erkennen, mit welcher Vorsicht die Beurteilung von Totgeburten,

ganz besonders aber die Abfassung gutachtlicher Äußerungen hierzu geschehen muß, namentlich wenn die Sektionsfeststellungen und Angaben über Geburtsverlauf und Ereignisse bis zur Vornahme der Obduktion nicht lückenlos aneinander schließen. Diese Vorsicht wird umsomehr dann geübt werden müssen, wenn Irrtümer vermieden werden sollen, deren etwaige rechtliche Folgen sehr belangreiche und schwere sein könnten.

Ueber Veränderungen der Knochen, Muskeln und inneren Organe bei fettarmer Ernährung.

Nach Versuchen an Ratten.

Von **Dr. Max Borst.**

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Erkrankungen des Knochensystems bei dauernd mangelhafter und ungeeigneter Ernährung haben wir in diesen Zeiten des Hungers und Elends auch am Menschen kennen gelernt. Die beobachteten Veränderungen wurden teils als Osteoporose, teils als Osteomalazie bezeichnet. Die Beziehung zu Hungerzuständen im weitesten Sinne des Wortes fand ihren Ausdruck in Namen wie „Hungerosteomalazie" (Schlesinger), „Hungerosteopathie" (Porges und Wagner).

Schlesinger, Schiff, Edelmann fanden das Leiden besonders bei Erwachsenen, vor allem bei Frauen. Fromme beschrieb rhachitis- und osteomalazieähnliche Symptome bei männlichen Adoleszenten. L. Hirsch, der insbesondere auf die Bedeutung der Alters- und Geschlechtsdisposition hinweist, meint, daß alle Osteopathieen durch die Kriegs- und Nachkriegseinflüsse zugenommen hätten. Simon behauptet, daß auch die Rhachitis der Kinder zugenommen und schwerere Formen angenommen habe. Auch Schmorl berichtet von besonders schweren Formen der Frührhachitis. Nach Simons Beobachtungen betreffen die rhachitis- und osteomalazieartigen Erkrankungen bei Adoleszenten und Erwachsenen vorwiegend das männliche Geschlecht. Reichel beschreibt Hunger-Osteopathieen bei jungen und alten Individuen männlichen und weiblichen Geschlechts. Der Kreis dieser Osteopathieen wird allerdings von ihm sehr weit gezogen, und Rhachitis, Osteomalazie und Osteoporose werden nicht als grundsätzlich verschiedene, sondern durch Übergangsformen verbundene Krankheiten aufgefaßt. Auch Coxa vara-Fälle und juvenile Arthritis deformans werden auf Hungerschäden zurückgeführt.

Aus dem klinischen Bild der Hungerosteopathieen der Erwachsenen interessieren uns hier vor allem Knochendeformitäten, insbesondere die häufig beobachtete Kyphose. Ferner wurden Gangstörungen, ähnlich wie beim intermittierenden Hinken beobachtet; Schlesinger führt sie auf Gefäßspasmen zurück. Von spastischen Zuständen überhaupt ist öfter die Rede: Schlesinger weist auf (reflektorische) Muskelspasmen hin; auch Simon (und Heyer) möchten die Muskelspasmen nicht als im eigentlichen Sinne nervöse Störungen, sondern als reflektorische Abwehr der Muskulatur gegen schmerzhafte Bewegungen auffassen. Gesteigerte Reflexerregbarkeit fand Simon bei einem Patienten. Interessant ist die Kombination der Hungerosteopathie mit Tetanie, auch mit latenten Tetaniesymptomen (Schlesinger, Simon). Dies schien auf Mitbeteiligung innersekretorischer Drüsen, insbesondere der Epithelkörperchen, hinzuweisen. Schmorl stellte in der Tat eine

beträchtliche Vergrößerung der glandulae parathyreoideae fest; die mikroskopischen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen; aber es ließen sich doch in einigen Fällen die Erdheimschen „fettfreien Wucherungsherde“ in den Epithelkörperchen feststellen (Schmorl). Auf innersekretorische Störungen überhaupt bei den Hungerosteopathieen weist vor allem Schlesinger hin. Er erwähnt die Befunde von Veränderungen der Ovarien, der Nebennieren, der Hypophyse, welche bei verschiedenen malazischen Knochenerkrankungen gelegentlich erhoben worden sind. Speziell für die Hungerosteopathie denkt er sich eine Schädigung (Atrophie) der endokrinen Drüsen durch den Hungerzustand, wobei er nicht die Schädigung einer einzigen Drüse, sondern eine pluriglanduläre Erkrankung annimmt. Struma der Schilddrüse ließ sich in einer Anzahl von Fällen nachweisen (Simon). Fromme weist auf die Bedeutung von Thymus, Ovarien, Schilddrüse, Nebenschilddrüse für Knochenwachstum bzw. Kalkstoffwechsel hin; auch er denkt an eine Schädigung dieser Drüsen durch die ungenügende Ernährung (vielleicht neben toxischen Noxen). Allgemein wird als eigentliche Grundlage der fraglichen Osteopathieen die quantitativ ungenügende und qualitativ ungeeignete bzw. schlechte Nahrung angesehen. Mangel an Kalk- bzw. Phosphorzufuhr schuldigen Schlesinger und Fromme an; von Mangel an Vitaminen spricht Fromme. Hecker und Rostoski weisen auf Fettmangel hin.

Leider sind unsere Kenntnisse über die Natur der anatomischen Veränderungen der Knochen bei den Hungerosteopathieen des Menschen noch sehr ungenügend. Simon plädiert nach dem Röntgenbild für Halisterese und Resorption des Knochens, jedoch nicht für eigentliche Osteomalazie, sondern für eine Zwischenstellung zwischen Osteomalazie und Osteoporose. Ähnlich Schlesinger, der die Hungerosteopathie ausdrücklich von der senilen Osteomalazie trennt. Schmorl, welcher Osteoporose bei Kaninchen, die lediglich mit Hafer gefüttert wurden, beobachtete und meint, daß saure Nahrung Osteoporose, aber keine Osteomalazie erzeuge, fand bei den menschlichen Hungerosteopathieen keine Osteoporose, sondern stellte mikroskopisch alle Charakteristika der senilen Form der Osteomalazie fest (Untersuchungen von Partsch). Er meint, daß neben Störungen des Lipoidstoffwechsels doch vielleicht auch Störungen des Säure- und Basenstoffwechsels zugrunde lägen. Wenn wir der Hungerosteopathie das Hungerödem gegenüberstellen, so ist bemerkenswert, daß bei der Ödemkrankheit Knochenveränderungen vermißt werden (Prym). Die endokrinen Drüsen wurden beim Hungerödem nicht charakteristisch verändert gefunden, wenn sich auch atrophische Zustände, z. B. an Schilddrüse, Hoden usw., nachweisen ließen. Es wird ja auch bezweifelt, ob beim Hungerödem, welches den Mehlnährschäden der Säuglinge und gewissen Ödemen bei Tieren (Oedema aquosum der Schafe usw.) nahegestellt wird, eine Avitaminose, wie bei Skorbut oder Beri-beri, vorliegt. Prym stellt die Erkrankung so dar, daß eine kalorische Insuffizienz der Nahrung zu Inanition führt, wobei durch starke Salz- und Wasserzufuhr Ödeme entstehen (s. a. Jansen).

Die experimentellen Untersuchungen über Knochenveränderungen bei Nahrungsinsuffizienz sind sehr umfangreich.

Mellanby will bei Hunden durch Mangel an A-Vitamin Rhachitis erzeugt haben. Berg meint, es habe sich hier vielleicht um Osteomalazie gehandelt. Weiser sah rhachitisartige Veränderungen beim Schwein. Chemische Analysen

zeigten in diesen Fällen kein deutliches Überwiegen der Magnesiumsalze, was für Osteomalazie und gegen Rhachitis sprechen soll. Scheunert, Schatke und Lösch sahen ähnliche Knochenerkrankungen bei Pferden und führen sie auf Kalk- und Phosphormangel zurück. Berg meint aber, daß Mangel des A-Faktors die Ursache sein könnte. Scheunert beschreibt auch Fälle bei Pferden, bei welchen die Kalk- und Phosphorzufuhr richtig war; aber Infektionen mit einem Diplokokkus erzeugten Darmveränderungen mit Bildung von Milchsäure im Darm. Osborne und Mendel schuldigen für die Rhachitis der Versuchstiere den A-Mangel an; Mc. Collum und Simmonds, ferner Dalyell sind der Meinung, daß A-Mangel vielleicht von Einfluß sein könne, daß aber Mangel an B- und C-Faktor, an Kalk und Phosphor größere Bedeutung habe; ferner weisen sie auf die Wirkung äußerer Lebensumstände hin: Mangel an Licht, an Bewegung in frischer Luft (Domestikation). Letzteres tun auch Hutchinson und Patel. Auch Mendel, Makay, Hopkins und Heß, Still, Mann, Pritchard halten A-Mangel allein nicht für maßgebend. Ähnlich Noeggerath, Klotz, Findlay. Zu diesem Resultat kamen auch die grundlegenden Arbeiten von Herbst und Schloß, welche ja auch dem Kalkmangel in der Nahrung keinen ausschlaggebenden Einfluß für das Zustandekommen der Rhachitis zubilligen. Funk ist bezüglich der Rhachitis für das Fehlen eines Vitamins, welches „dem A-Vitamintypus angehört oder sogar damit völlig identisch ist". Er weist darauf hin, daß in früheren Arbeiten zu wenig genau zwischen Rhachitis bzw. Osteomalazie, die er für eng zusammengehörig hält, einerseits und Osteoporose andererseits unterschieden worden sei. Hunde seien besonders geeignet für die Versuche mit A-Mangel, bei Ratten entstehe Osteoporose.

Von einzelnen experimentellen Arbeiten führe ich folgende, die mir leider meist nur in Referaten zugänglich waren, an:

Hutchinson untersuchte die Frage, ob die Rhachitis in Indien eine Avitaminose sei, oder ob hygienisch-klimatische Faktoren von wesentlicher Bedeutung seien. Er kommt zu einer Ablehnung des Mellanbyschen Standpunktes (s. o.) und legt den Hauptnachdruck auf hygienisch-klimatische Einflüsse. Die Frauen (und Kinder), welche das „Purdah" (Domestikation) einhalten, werden rhachitisch, die nicht Purdah haltenden armen Klassen bleiben frei davon, obwohl in beiden Reihen die Ernährung gleicherweise an Eiweiß und Fett arm ist.

Shipley, Park, Mc Collum, Simmonds, Kinney erzeugten bei Ratten pseudo-rhachitische Osteoporose bei Kalkmangel. Bei Zusatz von Strontium beobachteten sie Skelettveränderungen wie Persistenz des Epiphysenknorpels, Mangel an Verkalkung, vermehrte Ablagerung von Osteoid (ähnlich wie Lehnert), Ausbildung einer pathologisch aufgebauten Metaphysenregion, Hemmung der Knochenresorption, Deformitäten; das Mark war normal. Lehnert, welcher bei Strontiumversuchen nicht nur den Kalk in der Nahrung verminderte, sondern auch Phosphor im Überschuß gab, fand die Epiphysengrenze regelmäßig, das Mark in „Strontiumsklerose" befindlich. Mc Collum, Simmonds, Becker, Shipley suchten die Existenz eines kalkfördernden Vitamins zu beweisen, welches aber nicht mit dem A-Faktor identifiziert wird. Dieses neue Vitamin, welches im Lebertran enthalten sei, werde nicht, wie der A-Faktor, durch Oxydation rasch zerstört. Heß, Unger, Pappenheimer und ihrer Mitarbeiter (Sherman, Zucker, Barnett usw.) stellten bei ihren ausgedehnten Versuchen an Ratten bei Darreichung einer bestimmt zusammengesetzten Nahrung, in welcher vor allem Phosphormangel vorherrschte, Skelettveränderungen fest, die in Verbreiterung und unregelmäßiger Begrenzung wie in mangelhafter Verkalkung der präparatorischen Verkalkungszone, Vermehrung des Osteoids bestanden, und die von ihnen als Rhachitis angesprochen wurden. Kalkanalysen des Gesamtkörpers schienen diese Ansicht zu stützen. Bei Zusatz von Kaliumphosphat und Verminderung von Kalziumlaktat blieben diese Skelettveränderungen aus. Die Autoren halten Vitamin A- und B-Mangel nicht für ausschlaggebend. Lebertrangaben beeinflußten die experimentelle „Rhachitis" günstig. Pappenheimer untersuchte die hierbei auftretenden Heilungsprozesse histologisch, und hält sie für ganz analog den Heilungsvorgängen bei der menschlichen Rhachitis. Als wirksame Substanz im Lebertran wird teils ein Sterin oder ein Abkömmling des Cholesterins, teils und vorwiegend der Phosphor (Heß, Unger, Pappenheimer) angesehen. Interessant ist, daß die genannten Autoren auch von Verhütung der experimentellen Rhachitis durch Sonnenlicht, sowie von Heilung (bei Kindern und Ratten) durch Bogenlicht und Quarzlicht sprechen. Korenschewsky machte Fütterungsversuche bei

Ratten. Die Knochen wurden histologisch und chemisch untersucht. Die Resultate der Versuche waren aber verschieden, je nach dem Lebensabschnitt, in welchem sie einsetzten. Wenn wir die von ihm gereichte Standardkost mit N, das fettlösliche Vitamin mit A, Kalzium mit Ca bezeichnen, so führte N minus A und N minus Ca zu Kalkarmut der Knochen, zu Osteoporose und Hemmung der Osteogenese. Wurde die Fütterung mit N minus A oder N minus Ca schon bei der Mutter zur Zeit der Laktation oder zu Beginn der Schwangerschaft begonnen, dann entstand typische Rhachitis. Weglassung der Phosphate, Kastration, Splenektomie, Beschränkung der Bewegungsfreiheit, führte nicht zu Skelettveränderungen. Korenschewsky schließt, daß das Vitamin A Beziehungen zum Kalkstoffwechsel und damit Bedeutung für die Entwicklung der Rhachitis habe. Im allgemeinen verhält sich Korenschewsky skeptisch bezüglich der Übertragung der Resultate der experimentellen Tierforschung auf die menschliche Rhachitis. Schließlich seien noch die Versuche von Stepp an Mäusen erwähnt, weil sie in ihren Resultaten nicht ganz mit unseren eigenen übereinstimmen.*) Stepps Versuchstiere gingen in wenigen Wochen zugrunde, wenn sie ein völlig lipoidfreies Futter erhielten. Nachträglicher Zusatz von Salzen zu der fettextrahierten Nahrung hielt den Tod nicht auf. Durch Zusatz von Lipoiden blieben die Tiere am Leben. Die Fette spielen nach Stepp keine ausschlaggebende Rolle, sondern die Lipoide; denn Fettzusatz (Butter) hielt den Tod nicht auf. Die Butter könne also die lebenswichtigen Stoffe nicht enthalten; diese seien vielmehr im Milchplasma enthalten. Durch Zusatz von Magermilch blieben die Tiere am Leben. Lezithin und Cholesterin sind nach Stepp keine lebenerhaltenden Lipoide; denn die Tiere starben auch bei Zusatz dieser Stoffe. Ungekochte Milch wirkte besser als gekochte.

Von sonstigen Organveränderungen bei Nahrungsinsuffizienz (außer Osteopathieen) interessieren uns hier vor allem die Befunde am Muskelsystem. Eingehende mikroskopische Untersuchungen der Körpermuskeln von „Hungertieren“ scheinen nicht vorzuliegen.

Muskeldystrophieen sahen Hagenbach und Burckhardt, Bing, Bauer (nach Funk); auf Schwäche des Muskeltonus bei Rhachitis wies Funk hin. A. Müller hingegen hält eine Hypertonie der Muskulatur für das Primäre bei der Rhachitis. In einem eigenartigen Ideengang sieht er die Knochenerweichung als eine Folge von Hypertonie der Halsmuskulatur an, durch welche die Schilddrüse komprimiert und gereizt würde (?).

Bemerkenswert ist, daß bei den Tierexperimenten sehr häufig von Krämpfen im Verlaufe der Nahrungsinsuffizienz die Rede ist; Langstein und Edelstein sahen diese Krämpfe bis zu stundenlangem Starrkrampf (mit Exitus letalis) gesteigert. Es kann die Frage erhoben werden, ob die ebenfalls häufig beobachtete Kyphose bei den Versuchstieren immer auf Knochenveränderungen beruhen muß, oder ob nicht auch Muskelspasmen eine Bedeutung haben. Hahn z. B. weist auf die Kyphose bei gewissen Nervenleiden hin, z. B. auf die Kyphose der Spastiker. Hier wären auch die Versuche zur Erzeugung beri-beri-artiger Symptomenkomplexe bei Ratten, Mäusen und Tauben zu erwähnen (Lit. bei B. Kihn)**). Die erzeugten Krankheitsbilder, bei welchen es sich vorwiegend um eine B-Avitaminose handelt — (Mangel des C-Faktors spielt auch mit, auf A-Mangel könnten die beobachteten Knochenveränderungen bezogen werden) — trennt Kihn in eine spastisch-ataktische und in eine paralytische Form. Bei diesen Experimenten fanden sich allerdings im peripheren und zentralen Nervensystem histologische Veränderungen (Blutungen, Degenerationen). Aber es ist fraglich, ob diese Veränderungen als genügende Grundlage für die klinischen Symptome gelten können.

Meyerstein untersuchte bei Ratten, welche infolge von Avitaminose stark zurückgeblieben waren, die Hoden. Er fand Atrophie. Auch in den Ovarien konnte er Untergang von Follikeln bzw. Eiern feststellen, ferner Zu-

*) z. B. Niemes u. Wacker l. c.

**) Über die path. Anatomie d. sog. Polyneuritis bei Nahrungsinsuffizienz, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 75, 1922, S. 241. Ferner Derselbe Zur Pathologie u. Nosologie der Beri-beri kleiner Nager in dieser Festschrift.

nahme der „interstitiellen Drüse“. Über Hoden- und Eierstocksatrophie bei Avitaminose berichtet auch Abderhalden; bei Hühnern Damianowich. Meyersteins Ratten hatten auch Kyphose; die Knochen wurden nicht untersucht. Der Autor meint aber, daß vielleicht das Knochenwachstum unter dem Einfluß der Keimdrüsenschädigung gehemmt worden sei.

Die übrigen innersekretorischen Organe wurden nur selten untersucht. Von ausgedehnteren systematischen Untersuchungen ist mir nichts bekannt geworden. Atrophie aller endokriner Drüsen (außer Zirbeldrüse und Nebenniere) fand Driel; Vergrößerung der Hypophyse (bei Affen und Tauben) Mc Carrison (nach Meyerstein). Vgl. hierzu auch die Bemerkungen auf S. 1.

In der chemischen Abteilung des Münchener pathologischen Instituts wurden unter der Leitung L. Wackers seit Jahren Versuche über die Bedeutung des Cholesterins im Stoffwechsel und über die Folgen fett- bzw. lipoidarmer Nahrung ausgeführt. Bei einer Anzahl von Ratten aus Experimentserien der letzteren Art habe ich die histologische Untersuchung der Organe, besonders des Knochen- und Muskelsystems, ausgeführt. Bevor ich zur Mitteilung meiner Befunde übergehe, soll eine Darstellung der Art der Experimente und ihrer wichtigsten Ergebnisse gegeben werden. Herr Professor Dr. L. Wacker hat diese Darstellung übernommen und ich danke ihm hierfür bestens.

Zur Erforschung der physiologischen Bedeutung des Cholesterins im Organismus können zweierlei Wege beschritten werden: Man kann entweder die Wirkung eines mit der Nahrung zugeführten Überschusses [1]) studieren oder durch Verabreichung einer cholesterinarmen Kost bei den Versuchstieren Ausfallerscheinungen zu erzeugen suchen. Während die Zufuhr eines Überschusses ohne Schwierigkeiten geschehen kann und die Resultate meist eindeutiger Natur sind, bietet der Entzug des Cholesterins insofern Schwierigkeiten, als diese Substanz immer zusammen mit Triglyzeriden und anderen Lipoidstoffen vorkommt. Auch setzt diese Versuchsanordnung voraus, daß das Cholesterin im Organismus nicht synthetisiert werden kann. Wenn man also aus einer Nahrung das Fett wegläßt, so entzieht man den Versuchstieren sämtliche Bestandteile des unverseifbaren Anteils [2]) der Fette, den im Fett befindlichen gelben Farbstoff und, wie die neue Forschung lehrt, auch das Vitamin A. Wenn eine solche Nahrung sich als unzureichend erweist, so können die erwähnten Bestandteile einzeln oder in ihrer Gesamtheit verantwortlich gemacht werden. Voraussetzung ist dabei noch, daß in der Grundnahrung alle sonstigen Stoffe, die zur Erhaltung des Lebens nötig sind, enthalten sein müssen. Dieser Überlegung Rechnung tragend, hat Reitzenstein [3])

---

[1]) Hueck u. Wacker. M. med. W. 1913 Nr. 38, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 373, Bd. 74, 416. N. Anitschkow. Ziegl. Beitr. 1913, Bd. 56, S. 379. S. Chalatow, Frankf. Zeitschr. 1913, 13, 189, u. o. w.

[2]) Die als Unverseifbares bezeichneten Begleitsubstanzen des Fettes bestehen zu etwa ein Dritteil aus Cholesterin, zu zwei Dritteilen aus einer bei 25—32° schmelzenden Substanz von wachsartiger Konsistenz, unbekannter chemischer Konstitution, asche-, stickstoff- und phosphorfrei. Außerdem enthält das Unverseifbare des menschlichen Depotfetts noch ganz geringe Mengen eines in kaltem Alkohol unlöslichen, bei 62—63° schmelzenden Körpers. Fette mit hohem Gehalte an Unverseifbarem besitzen häufig auch eine intensiv gelbe Farbe. Dieser gelbe Farbstoff ist in der Kuh- und Frauenmilch, besonders aber im Kolostrum enthalten. Er geht bei der Ätherextraktion nach der Verseifung zum Teil in das Unverseifbare über. L. Wacker, Zeitschr. f. phys. Chem. 1912, Bd. 78, S. 349, Bd. 80, S. 383.

[3]) K. Reitzenstein, Inaug.-Dissertation, München 1920.

bereits vor dem Kriege mehr oder weniger ausgewachsene Albinoratten mit einem Brei, hergestellt aus Magermilch und Stärke unter Zusatz von etwas Eisenoxyd, gefüttert. In der Magermilch sind alle Salze und Eiweißkörper vorhanden, die der Organismus benötigt; es fehlte in dem von Reitzenstein verwendeten Nahrungsgemisch nur das Fett und die in diesem gelösten Bestandteile. Die Tiere starben sehr bald unter dem Einfluß der fettarmen Ernährung. Dies veranlaßte Niemes und Wacker[4]), dem Brei noch Cholesterin als solches bzw. in Form von Cholesterinfettsäureester hinzuzufügen, um zu ermitteln, ob das Cholesterin die lebenswichtige Substanz ist. Die Versuche lehrten aber, daß die mit Magermilchstärkebrei unter Cholesterinzusatz gefütterten grauschwarzen Ratten früher zugrunde gingen als die mit Brei ohne Cholesterin genährten. Die Cholesterinzugabe wirkte also eher schädigend als fördernd. Die genannten Autoren kamen daher zu dem Ergebnis, daß im Milchfett außer dem Cholesterin noch andere lebenswichtige Stoffe sein müssen und suchten gleich Aron[5]) in dem unverseifbaren Anteil die wirksame Substanz. Aron hat in der Periode des Gewichtsabsturzes das Unverseifbare des Lebertrans und des Frauenmilchfettes zum Futter hinzugefügt. Trotzdem ging der Verfall weiter und der Tod trat ebenso früh ein, wie bei den anderen Tieren. Da selbst die subkutane Injektion von Lebertran nicht lebensrettend wirkte, hielt er es für nötig, diese Begleitsubstanzen von vornherein den fettfreien Nahrungsmitteln zuzufügen. Um nun die Vermutung von Niemes und Wacker, daß vielleicht die Substanzen des Unverseifbaren lebensrettend wirken, zu prüfen, hat Roetzer[6]) dem Magermilchstärkebrei eine hinreichende Menge von Unverseifbarem beigefügt. Nach anfänglichem Wohlbefinden und raschem Anstieg der Gewichtskurve stellte sich aber je nach Alter und Anfangsgewicht der Tiere in kürzerer oder längerer Zeit ein jäher Gewichtssturz ein, dem sehr bald der Tod folgte. Das Auffallende ist nun wieder, daß diese Tiere früher starben als die mit Magermilchstärkebrei allein gefütterten Ratten.[7])

Nach diesem Ausgang der Versuche wird man geneigt sein, weder das Cholesterin, noch das Unverseifbare als lebenserhaltende Substanzen anzusehen. Es bleibt nur noch das Vitamin A und das Fett selbst übrig. Die Wirkung des Vitamin A kann man leider nicht ermitteln, da man es nicht in reiner Form der Nahrung zusetzen kann. Vielleicht behalten jene Autoren recht, die behaupten, daß dieser Stoff in den Pflanzen synthetisch aufgebaut wird und daß der Lebertran deshalb so reich an Vitamin A ist, weil die den Tran liefernden Schellfische sich von kleinen Fischen nähren, die ihrerseits von stark

---

[4]) Fr. Niemes, Inaugural-Dissertation, München 1921. Niemes u. Wacker, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 93, 1922, S. 241; hier sind auch nähere Angaben über die in Frage kommenden Untersuchungen zu finden.

[5]) H. Aron, Berl. klin. W. 1914 Nr. 21. Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, S. 211. H. Aron u. Grulka, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 115, S. 188, 1921, Bd. 126, S. 147.

[6]) J. Roetzer, Inaug.-Dissertation, München 1923.

[7]) Ein interessantes Nebenergebnis der Roetzerschen Versuchsreihe war, daß Trockenvollmilch, die durch langes Lagern in Papierpackung einen ranzigen Geschmack angenommen hatte, mit Stärke zu einem Brei verkocht, kein vollwertiges Nahrungsmittel mehr darstellte. Junge Ratten starben bei dieser Art der Ernährung sehr bald, während sie bei Verwendung von frischer Trockenvollmilch vollkommen gesund blieben.

vitaminhaltigen Planktonarten [8]) leben. Immerhin soll nicht unterlassen werden, darauf hinzuweisen, daß die von Niemes, Wacker und Roetzer eingeschlagene Methode deshalb zu einem Trugschluß führen kann, weil nicht erwiesen ist, ob die Zusätze von Cholesterin oder Unverseifbarem überhaupt resorbiert werden. In der Tat hat Levites [9]) an einem Ileocoecalfistelhund nachgewiesen, daß das in Verbindung mit genügender Brotnahrung verfütterte Cholesterin nach einer gewissen Zeit beinahe vollständig wieder ausgeschieden wird. Neuere Untersuchungen von Thannhauser [10]) lehren, daß das Cholesterin bei Gegenwart bzw. nur in Lösung von Fetten zur Resorption gelangt. Wenn man daher der lipoidarmen Nahrung Cholesterin oder Unverseifbares zugesetzt hat, um den Beweis zu führen, daß die Substanzen nicht lebenswichtig sind und aus diesem Grunde mit Vitamin A nicht identisch sein können, so ist dies aus den angeführten Gründen nur bedingt richtig. Tatsächlich beobachteten die amerikanischen Forscher Zucker und Mitarbeiter [11]), daß das Unverseifbare eine deutliche Wirkung auszuüben imstande war, wenn es in 90 Teilen Baumwollsamenöl gelöst wurde. Die Frage nach der Wichtigkeit des Unverseifbaren ist also noch nicht definitiv entschieden. Bemerkenswert ist auf alle Fälle, daß unsere mit fettarmer Nahrung gefütterten Ratten ihr Depotfett vollkommen einbüßten und nicht in der Lage waren, aus den im Überschuß dargebotenen Kohlehydraten solches aufzubauen. Es scheint demnach, als ob die im Fett gelösten Stoffe bei der Fettsynthese aus Kohlehydrat aktiv eingreifen. Daß das Cholesterin beim Fettstoffwechsel in irgendeiner Weise beteiligt ist, geht aus dem Vorkommen seiner Fettsäureester im Blutserum hervor und ferner aus dem Umstande, daß verfüttertes freies Cholesterin im Blutserum großenteils als Cholesterinfettsäureester wieder erscheint und gleichzeitig den ganzen Lipoidkomplex im Blut in die Höhe treibt.[12])

Bei den nahen Beziehungen, die das Vitamin A zur Rhachitis haben soll, ist befremdend, daß unter den angegebenen Versuchsbedingungen keine Rhachitis oder rhachitisähnliche Veränderungen der Knochen beobachtet werden konnten. Nach Sherman, Pappenheimer usw.[13]) entsteht eine Rattenrhachitis bei phosphorarmer Mehlkost, die durch Lebertran, Unverseifbares und durch Bestrahlung mit Sonnenlicht [14]) heilbar sein soll (s. o.). Wie vorhin auseinandergesetzt wurde, sind die Ergebnisse der experimentellen Rhachitisforschung allerdings sehr widersprechend, so daß man sich noch kein richtiges Bild machen kann, welche Substanzen mit Sicherheit bei der Heilung bzw. Verhinderung der Krankheit eine Rolle spielen.

Füttert man 2—3 Wochen alte Ratten im Gewichte von 26—30 g mehrere Monate hindurch mit einem Brei, hergestellt aus Magermilch und Stärke, so wird bei diesen Ratten die Ausbildung einer Kyphose beobachtet. Dieselbe Erscheinung trat ein, wenn dem Brei noch Cholesterin

---

[8]) Drummond, Zilva, Coward, Chemisches Ctbl. 1922, III, 1359. Jameson, Drummond, Coward, Chem. Ctbl. 1922, III, 1359.
[9]) Levites, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 1908, S. 46.
[10]) Thannhauser, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922.
[11]) Zucker u. Mitarbeiter, Chem. Ctbl. 1922, III, S. 571.
[12]) Hueck u. Wacker, Biochem. Zeitschr. 100, 1919, S. 84.
[13]) Sherman, Pappenheimer usw., Chem. Ctbl. 1921, III, 1172, 1922, III, 571, 1138, 1360.
[14]) Heß, Unger, Pappenheimer, Chem. Ctbl. 1923, I, 126.

oder Unverseifbares beigefügt war. Diese Kyphose hatte aber, wie gezeigt werden wird, nichts mit Rhachitis oder Osteomalazie zu tun. Anfangs nahmen die Tiere an Gewicht zu, dann trat ein Stillstand ein und schließlich kam es zu einer Gewichtsabnahme, der bald der Tod folgte. (Näheres siehe bei Niemes und Wacker a. a. O.). Die mit einem Brei aus Vollmilch und Stärke genährten Kontrolltiere nahmen dauernd an Gewicht zu, setzten Fett an und blieben zeugungsfähig.

Eine Veränderung der Haarfarbe wurde bei zirka acht Wochen alten Ratten beobachtet. Solche Tiere widerstanden der fettarmen Kost länger als ein halbes Jahr. Nach 5—6 Monaten konnte man, an den Haarspitzen beginnend, den Umschlag der Farbe von grauschwarz in braun wahrnehmen.

Die Ergebnisse der Versuche (Niemes und Roetzer) waren im wesentlichen die folgenden:

1. Die mit Magermilchstärkebrei genährten Ratten blieben im Wachstum zurück und starben um so früher, je jünger sie bei Beginn der Versuche waren, nahezu ausgewachsene Tiere widerstanden der Nahrung länger als ein halbes Jahr. Die mit unverdorbenem Vollmilchstärkebrei oder mit Magermilchstärkebrei unter Zusatz von menschlichem Depotfett gefütterten Kontrolltiere blieben am Leben und nahmen innerhalb der Versuchsperiode an Gewicht zu.

2. Die mit Magermilchstärkebrei gefütterten Versuchstiere waren schließlich ganz abgemagert und zeigten keine Spur von Fettdepot, obwohl die Nahrung einen Überschuß an Kohlehydrat enthielt, aus dem Fett gebildet werden konnte.

3. Auch der Zusatz von kolloidalem Cholesterin oder Unverseifbarem erhielt die Tiere nicht am Leben.

4. Die mit Magermilchstärkebrei gefütterten grauschwarzen Ratten zeigten bei längerer Versuchsdauer (fünf und mehr Monate) einen Umschlag der Haarfarbe in braun, bei darauffolgender normaler Ernährung ging die Farbe allmählich wieder in die ursprüngliche über.

5. Der Gang der Magermilchtiere war gegenüber dem der Kontrolltiere eigenartig steif, spastisch; er wurde schließlich unsicher und taumelnd. Die Brustwirbelsäule war kyphotisch nach oben gebogen und wurde steif gehalten. Nach dem Tode blieb die Kyphose bestehen (Röntgenbilder in der Dissertationsschrift Niemes). Die Sektion ergab an der Muskulatur und an den Knochen nur einfache Atrophie. Am Nervensystem waren keine makroskopischen Veränderungen nachzuweisen.

6. Sämtliche fettarm ernährten Tiere mit oder ohne Zusatz von Cholesterin zeigten bei der Sektion im Magen und Darm mehr oder weniger erhebliche Gasbildung. Bei den getöteten Kontrolltieren fehlten die Gase ganz oder waren nur in geringem Maße vorhanden.

7. Die Magermilchtiere zeigten Neigung zu mancherlei Erkrankungen. Die Augen sanken in die Orbita zurück und verloren ihren Glanz. Die Tiere wurden im Gegensatz zu den Kontrollratten empfänglicher für Konjunktivitis, Eiterungen, Bronchopneumonie. Auffallend war auch ihre Anfälligkeit für Hautparasiten (Räude). Keratomalazie wurde nicht beobachtet.

8. Cholesterinzusatz zum Vollmilchbrei verursachte bei den jungen Ratten keine Wachstumsbeförderung.

9. Hinsichtlich der täglich aufgenommenen Nahrung (berechnet in Kalorien pro 1 g Körpergewicht) blieben die Versuchstiere nur wenig hinter den Kontrollratten zurück.

Tabelle 1.
Niemes-Versuche.

Bezeichnung	Geschlecht	Art der Fütterung	Anfangsgewicht	Höchstgewicht	Endgewicht	Beginn des Versuchs	Ende des Versuchs	Versuchsdauer Tage
I A 1	♂	Magermilch-stärkebrei	90	160	94 †	15. X 20.	20. II. 21	128
II A 1	♂	Magermilch stärkebrei	82	163	152 getötet	15. X. 20.	26. IV. 21.	193
II B 5	♂	Magermilch Cholest.-stärkebrei	60	148	89 †	15. X. 20.	5. IV. 21.	172
II C 7	♀	Vollmilch-stärkebrei	53	125	123 getötet	15 X. 20.	26. IV. 21.	193
V A 1	♀	Magermilch-stärkebrei	27	71	54 †	16. III 21.	24. V. 21.	69
V A 2	♂	Magermilch-stärkebrei	27,8	70	51 †	16. III. 21.	1. VI. 21.	77
V A 3	♂	Magermilch-stärkebrei	29,8	87	53 †	16. III 21.	1. VI. 21	77
V B 4	♀	Magermilch-Cholest.-stärkebrei	27,3	58,8	51,2 †	16. III. 21.	21. V. 21.	66
V B 5	♀	Magermilch-Cholest.-stärkebrei	27,8	64,5	47,1 †	16. III 21.	30. V. 21.	75
V C 8	♀	Vollmilch-stärkebrei	28,2	136	136 getötet	16. III. 21.	1. VI. 21.	77
VI A 2	♂	Magermilch-stärkebrei	49,5	100,2	71,4 getötet	6. IV. 22.	23. VII. 22.	108
VI B 3	♀	Magermilch-Cholest.-stärkebrei	47,4	68,7	52,5 †	6. IV. 22.	1. VI. 22.	55
VI C 6	♂	Vollmilch-stärkebrei	46,5	201,4	201,4 getötet	6. IV 22.	23. VII. 22.	108
IV B 4	?	Magermilch-Cholest.-stärkebrei	34,6	86,5	55,0	15 XII. 20.	24. IV. 21.	130
III A 1	♀	Magermilch-Cholest.-stärkebrei	21,0	80,5	53,1	16. X. 20.	15 III. 21	150

Tabelle 2.

Roetzer-Versuche.

Bezeichnung		Art der Fütterung	Anfangsgewicht	Höchstgewicht	Endgewicht	Beginn des Versuchs	Ende des Versuchs	Versuchsdauer in Tagen
A 3		Vollmilchstärkebrei*)	45	70	67 †	24. X. 22	28. XI. 22	35
C 1		Magermilchstärkebrei	62	77	47 †	28. IX. 22	21. XI. 22	54
C 2		Magermilchstärkebrei	35	45,5	32 †	28. IX. 22	23. X. 22	25
C 3		Magermilchstärkebrei	55	65	46 †	24. X 22	25. XI. 22	32
D 2		Magermilchstärkebrei u. Cholest.	74	97	65 †	7. X. 22	13. XI. 22	36
D 3		Magermilchstärkebrei u. Cholest.	35	48	34 †	28 IX. 22	23. X. 22	25
E 1		Magermilchstärkebrei u Unverseifb.	64	94	57 †	28. IX. 22	16. XI. 22	49
E 2		Magermilchstärkebrei u. Unverseifb.	33	60	43 †	28. IX. 22	29. X. 22	31

***) Verdorbene Vollmilch! Kontrolltiere, welche mit Magermilchstärkebrei plus Zusatz menschlichen Depotfettes ernährt wurden, blieben am Leben und zeigten keinerlei krankhafte Erscheinungen.**

Mikroskopische Untersuchungen.

Es wurden vor allem die Ratten aus der Versuchsreihe von Niemes untersucht.

I. Magermilchtiere.

1. Knochen. Da die Tiere stark im Wachstum zurückgeblieben waren und eine Kyphose der Wirbelsäule aufwiesen (Fig. 1), waren Knochenveränderungen zu erwarten. Es wurden die Wirbel- und die Extremitätenknochen untersucht. Rinde und Spongiosa aller untersuchter Knochen erschienen in bezug auf die Tela ossea stark reduziert. Die Knochenbälkchen der Wirbelspongiosa waren an Zahl vermindert, die noch vorhandenen Bälkchen äußerst schmal. Dementsprechend waren die Markräume sehr weit. Keine osteoiden Säume. Keine lakunäre Resorption. Keinerlei Veränderungen, die als rhachitische oder osteomalazische gedeutet werden konnten. Keine Veränderung der Zwischenwirbelscheiben. Sehr bedeutende Markveränderungen: Schwund der Fettzellen aus dem Markgewebe. Starke Erweiterung der Blutgefäße des Markes. Blutungen im Markgewebe. Beträchtliche Verminderung des Markes an Zellen (Atrophie). Die qualitative

zellige Zusammensetzung des Markes bietet keine deutlichen Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren (Fig. 2 und 3). In den Extremitätenknochen zum Teil zellarmes „Gallertmark“. Hämosiderinnachweis im Mark negativ.

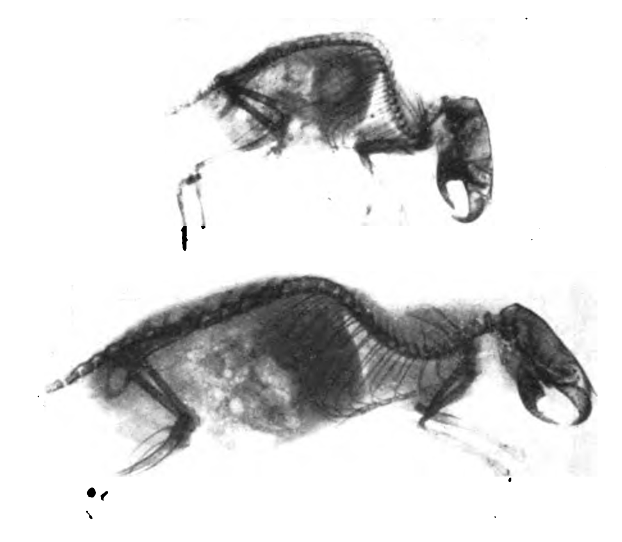


Fig. 1. Magermilchratte (oben) und Kontrollratte (unten), Röntgenbild.

2. Muskeln. (Fig. 4.) Die Muskulatur wurde systematisch untersucht (Ober-, Unterschenkel, Ober-, Unterarm, Bauch-, Brust-, Kau-, Rücken-, Schwanzmuskulatur).

Es fand sich in den untersuchten Muskeln bei allen Magermilchtieren das gleiche, nur graduell wechselnde Bild. Zunächst beträchtliche Atrophie der einzelnen Fasern und Bündel, stellenweise mit Kernwucherungen, wie bei progressiver spinaler Muskelatrophie. Hervortreten der Längsstreifung gegenüber der Querstreifung, stellenweise auch fibrilläre Zerklüftung der Fasern. Ferner ausgedehnter scholliger Zerfall. Ganz umschriebener Übergang schön erhaltener, quergestreifter Fasern in Homogenisierung und scholligen Zerfall. Auch diffuse Homogenisierung von Fasern. Wucherungen mesenchymatischer und myogener Zellen im Bereich der hyalinen Muskelschollen mit Bildung von (myogenen?) Riesenzellen; relativ sehr geringe Beteiligung leuko- bzw. lymphozytärer Wanderzellen an der Reaktion. Verkalkung der Schollen mit stärkeren Kernwucherungen in der Umgebung.

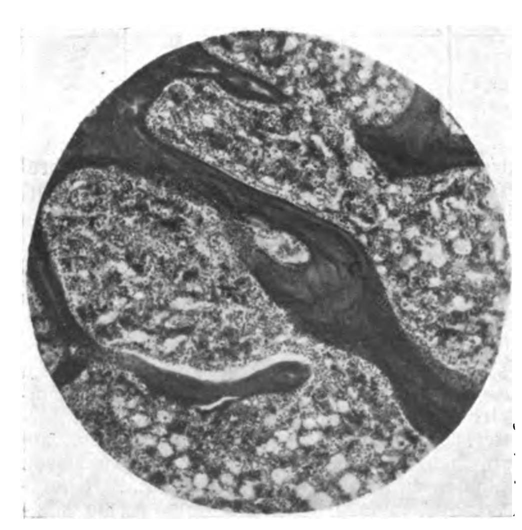


Fig. 2. Kontrollratte, Wirbelknochen.

Diese Befunde erinnerten weitgehend an die Zenkersche wachsartige Muskeldegeneration, die Verkalkungen besonders auch an die Wachsdegeneration bei den Verschütteten. Immerhin waren die histologischen Bilder doch auch in mancher Hinsicht wieder eigenartig. Auffallend war zunächst der (allerdings seltene) Befund von vielgestaltigen großen Kernen, die in die (an solchen Stellen

noch kaum veränderte) Muskulatur regellos eingestreut waren, wobei die Richtungen der Achsen dieser Kerne in sehr verschiedenen Winkeln zu den Achsen der Muskelfaserkerne lagen; das erweckte den Eindruck einer fremdartigen Einlagerung in die Muskulatur. Ferner war auffallend der Befund eigentümlicher „Muskelglobuli“, d. h. der schollige Zerfall der Muskelfasern erfolgte manchmal in der besonderen Form der Bildung eirunder homogener Körper, in welchen sehr eigenartige zarte Kernfiguren auftraten. Solche Bilder erregten den Verdacht, daß vielleicht eine parasitäre Ursache des Muskelzerfalls zugrunde liegen könnte. Schließlich gelang es in einzelnen Schnitten zweifellose Parasiten in Gestalt langgestreckter feinkörniger Schläuche nachzuweisen, die von den Blutgefäßen (Kapillaren) aus in die Sarkolemmschläuche eindrangen. Wahrscheinlich handelt es sich um Sarkosporidien.

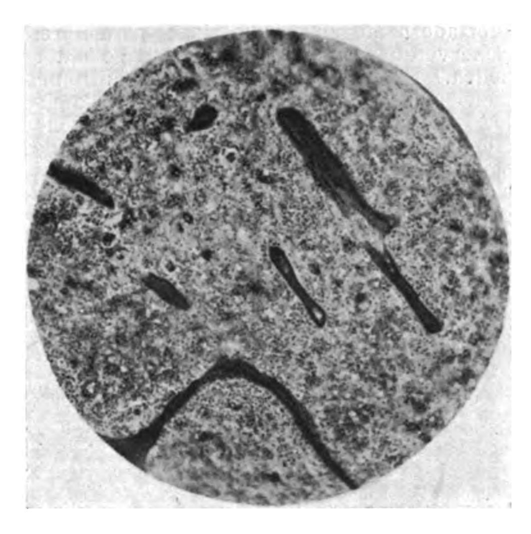


Fig. 3. Magermilchratte, Wirbelknochen.

3. Nervensystem. Die peripheren Nerven (Muskelnerven) zeigten keine auffälligen Veränderungen. Markscheidenfärbungen wurden allerdings nicht gemacht. Jedenfalls aber waren keinerlei gröbere Strukturveränderungen vorhanden, kein stärkerer Zerfall der Fasern, keinerlei entzündliche Veränderungen, keine Vermehrung des Interstitiums. Am Zentralnervensystem (Hirn- und Rückenmark), von welchem auch Weigertschnitte angefertigt wurden, fand sich gar nichts bemerkenswertes. Auch einzelne Spinalganglien wurden untersucht und unverändert gefunden.



Fig. 4. Magermilchratte. Scholliger Muskelzerfall u. Verkalkung.

4. Innere Organe. Herzmuskel: außer Atrophie keine Veränderungen. Lungen: außer geringfügiger katarrhalischer Bronchitis kein pathologischer

Befund. L e b e r : Atrophie, Stauung. Ferner finden sich umschriebene Nekrosen, Blutungen und entzündliche Herde (Anhäufung von Leuko- und Lymphozyten) im Zusammenhang mit Zentralvenen und sublobulären Venen. Im Bereich der Herdbildungen Zerfall der Leberzellen. Bindegewebe der Kapsula Glissonii stellenweise reichlicher von Wanderzellen durchsetzt. Einmal wurde im intralobulären Pfortaderbindegewebe ein sicher parasitäres Gebilde gefunden; damit können die Leberveränderungen als parasitäre gedeutet werden. Wenig Hämosiderin in Sternzellen. P a n k r e a s : normal, nur atrophisch. D a r m : Atrophie der Schleimhaut und der Lymphknötchen. Mikroskopische Suche nach Parasiten hier erfolglos. N i e r e n : Parenchymatöse Degeneration der Epithelien der Hauptstücke (mäßigen Grades); hyaline Zylinder in Schleifen und Schaltstücken. M i l z : hochgradige Atrophie der Pulpa und auch der Milzknötchen. Massenhaft Hämosiderinablagerung in der Pulpa (in Retikulumzellen, Endothelien, zum Teil auch in den Trabekeln). Erweiterung der Pulpagefäße. L y m p h d r ü s e n : Atrophie des adenoiden Gewebes. Erweiterung der Sinus; diese mit sideroferen Zellen erfüllt. Schwer verändert waren die G e s c h l e c h t s d r ü s e n : in den H o d e n (Fig. 5) fand sich ausgedehnter Untergang des samenbildenden Epithels bis zu völligem Zerfall ganzer Epithelsäume; dabei keine Vermehrung des Interstitiums bzw. der Zwischenzellen. In den O v a r i e n : Untergang der Eier in den Primärfollikeln und reifenden Follikeln (Fig. 6). T h y m u s , H y p o p h y s e zeigten nur einfache Atrophie. N e b e n n i e r e n : atrophisch, Rinde fettarm.

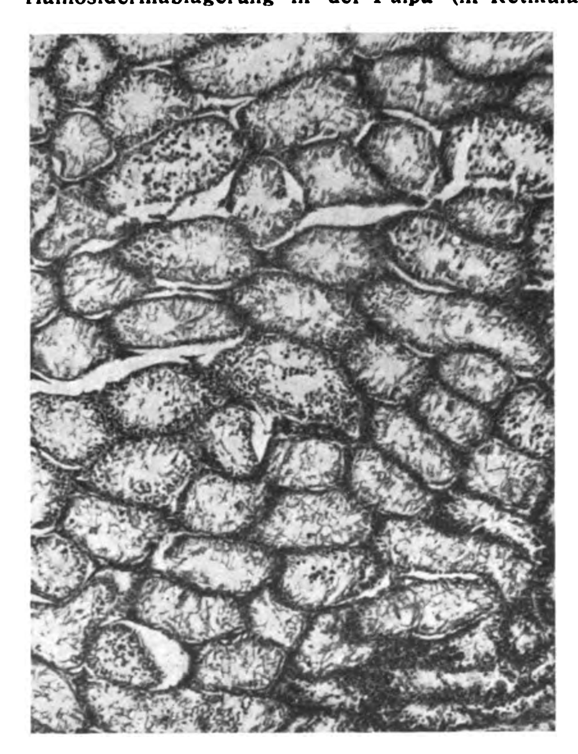


Fig. 5. Magermilchratte. Hoden. Hochgradiger Zerfall der Samenepithelien.

5. H a u t : Obwohl makroskopisch der Umschlag der Haarfarbe von grauschwarz in braun bei den älteren Tieren dieser Serie überaus deutlich war, konnte ein greifbarer Unterschied im histologischen Bild zwischen den braun gefärbten Magermilchtieren und den grauschwarzen Vollmilchtieren (Kontrolltieren) nicht festgestellt werden.

II. M a g e r m i l c h - C h o l e s t e r i n t i e r e.

1. K n o c h e n : wurden nicht untersucht.

2. M u s k e l n. Sie zeigten Atrophie und den für die Magermilchtiere beschriebenen scholligen Zerfall der Muskelfasern in wechselnder In- und Extensität. In manchen Fällen war der Zerfall ebenso ausgedehnt wie bei einigen der Magermilchtiere. So z. B. bei Tier IV B 3 ähnlich wie bei Tier VI A 2. Die reaktiven Muskelkernwucherungen (auch Mitosen !) fanden sich ebenso wie bei der Magermilchtierserie. Im ganzen war also zwischen hier und dort kein nennenswerter Unterschied.

3. N e r v e n s y s t e m. Weder an den peripheren Nerven (Muskelnerven), noch an Hirn- und Rückenmark fanden sich pathologisch-histologische Veränderungen.

4. I n n e r e O r g a n e. H e r z m u s k e l : ohne Veränderungen. L u n g e : nichts Bemerkenswertes außer geringgradiger katarrhalischer Bronchitis. N i e r e n :

ohne pathologischen Befund. Leber: außer hochgradiger Stauungshyperämie nichts Besonderes. Wenig Hämosiderin in Sternzellen. Milz: allgemeine Atrophie der Pulpa und Milzknötchen. Viel Hämosiderin in der Pulpa, zum Teil auch in den Knötchen. Nebenniere: ohne krankhafte Veränderungen. Fettarme Rinde, Lymphdrüsen wie bei den Magermilchratten (s. o.). Sexualorgane wurden nicht aufbewahrt, so daß die histologische Untersuchung leider nicht erfolgen konnte. Schilddrüse ohne pathologischen Befund. Ebenso Pankreas.

III. Vollmilchtiere (Kontrolltiere).

1. Knochen. Knochensubstanz (Wirbel Femur, Humerus) in völlig normaler quantitativer und qualitativer Ausbildung. Zwischenwirbelscheiben nicht pathologisch verändert. Mark: zellreich, im Femur teils Fettmark, teils rotes Mark mit eingestreuten Fettzellen; in den Wirbeln ebenfalls Fettzellen zwischen den Markzellen.

2. Muskeln: völlig unverändert in allen Fällen.

3. Innere Organe: Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz (reichlich Hämosiderin), Darm zeigen durchaus normale histologische Bilder. Ebenso Nerven, Gehirn und Rückenmark.

4. Haut siehe unter I. 5.

IV. Die Rötzerschen Versuche: 1. Magermilchratten, 2. Magermilch-Cholesterinratten, 3. Magermilch- (+ Unverseifbares) Ratten, 4. Vollmilchratten (verdorbene Vollmilch). Bei dieser Versuchsreihe wurden nur die Muskeln systematisch untersucht. Es fand sich mikroskopisch Atrophie der Fasern und Bündel. Ferner scholliger Zerfall von Muskelfasern in allerdings sehr geringer Ausdehnung, besonders bei den Magermilchtieren und den mit Magermilch unter Zusatz von Unverseifbarem gefütterten Ratten. Daß in der Roetzerschen Versuchsreihe der schollige Zerfall der Muskulatur so gering war gegenüber den Tieren von Niemes, mag vielleicht seinen Grund in der durchweg beträchtlich kürzeren Versuchsdauer bei Roetzer haben. Muskelparasiten konnte ich bei den Ratten der Serie Roetzer nicht nachweisen. An den Muskelnerven fanden sich keine Veränderungen, soweit solche mit einfachen Färbemethoden erkennbar sind.



Fig. 6. Magermilchratte. Ovarium. Zerfall der Eizellen in den primären und reifenden Follikeln.

Der auffallendste histologische Befund bei den nahrungsinsuffizienten Ratten von Niemes war die ausgebreitete Wachsdegeneration der Körpermuskulatur. Es sei daher eine kurze Darstellung unserer bisherigen Kenntnisse über das Zustandekommen dieser Entartung eingeschoben.

In Zenkers klassischer Schilderung der wachsartigen Muskeldegeneration wird zwar das Vorkommen dieser Entartung vor allem bei Typhus abdominalis betont, aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß sie auch bei anderen Infek-

tionskrankheiten und bei allerlei sonstigen Störungen vorkommt. Unter den Infektionskrankheiten wird Typhus exanthematicus, Scharlach, Miliartuberkulose, epidemische Genickstarre, akuter Gelenkrheumatismus, Tetanus, gelbes Fieber erwähnt. Ferner wird das Vorkommen von Wachsdegeneration bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. beim Morbus Brightii, besprochen. Rokitansky wies auf die Zusammenhänge mit akuter Destruktion der Nervenbahnen (fieberhafte zentrale Myelitis) hin; ähnlich Wagner. Interessant ist weiter der Hinweis auf traumatische Entstehung der wachsartigen Degeneration und auf den Zusammenhang mit forzierten Muskelkontraktionen (Wachsentartung bei einem Manischen infolge Einschnürung der Oberarmmuskulatur durch die Zwangsjacke, Wachsentartung bei Zerreißung der Rektusmuskulatur bei starker Anstrengung der Bauchpresse); hierher könnten auch die Wachsentartungen bei tetanischen Zuständen gerechnet werden (Bowman). Über Wesen und Ursache der Wachsdegeneration äußert sich Zenker dahin, daß ein regressiver Prozeß auf Grund trophischer Störung vorliege. Er betont den Zusammenhang mit Fieber; durch (wohl toxisch gedachte) Schädigung des zentralen Nervensystems (Rückenmarks), welches der Ernährung des Muskelgewebes vorstehe, komme es zu Stoffwechselstörungen in den Muskeln. Auch beim Tetanus sei das Wichtigste die Rückenmarksschädigung, wodurch die Ernährung des Muskelgewebes leide, so daß der tetanische Krampf in einem schon geschädigten Muskel auftrete. Neuerdings hat Spiegel die Wachsentartung bei Tetanus eingehend untersucht. Er fand sie vorwiegend im Rectus abdominis und Psoas, jedoch auch in anderen Muskelgebieten. Aschoff, Stemmler, M. B. Schmidt, v. Baumgarten, Schmincke, Helly, erwähnen das Vorkommen der Entartung bei Tetanus. Oft fand man dabei Hämorrhagien. Spiegel sieht als allgemeine Grundlage der Wachsentartung Ischämie an (Bauchpresse, krampfhafte Atembewegungen, allgemeine Zirkulationsstörungen). Auch beim Tetanus denkt er nicht an toxische Momente, sondern an Druckanämie (Aufpressung der Muskeln auf Knochen)?

Während Zenker meinte, daß die Wachsdegeneration auf Eindringen eines albuminösen Materials in die Muskelfasersubstanz zurückzuführen sei, hielten sie andere später für einen Koagulationsvorgang. Beneke untersuchte quergestreifte und glatte Muskulatur in verschiedenen Salzlösungen und kam zu dem Ergebnis, daß die Wachsdegeneration Ausdruck des Zelltodes und abhängig von dem Zustand der Zelle bei ihrem Absterben bzw. von der Beschaffenheit der sie umspülenden Flüssigkeit sei. Thoma beschäftigte sich mit den Veränderungen der Muskulatur der Froschzunge nach Verletzungen; auch versuchte er elektrische Reizungen und chemische Reizungen und Isolation des Muskels aus der Blutzufuhr, Gefäßligaturen usw. Er unterscheidet zwischen isotonischen und anisotonischen Zerklüftungen der Muskelfasern. Hiermit will er keine prinzipielle Unterscheidung treffen, sondern nur Differenzen im Ernährungszustand des Sarkolemminhaltes bezeichnen. Die istotonischen Zerklüftungen entstehen durch maximale Kontraktion (im Anschluß an Verletzungen). Thoma weist hier auf Beziehungen wachsartiger Kontraktionswülste zu den von Wegener, Exner, Rollett beschriebenen „Querbändern" an unverletzten Muskelfasern hin. Anisotonische Zerklüftungen sah Thoma vor allem bei schweren Ernährungsstörungen der Muskelfasern (bei Gefäßunterbindungen). Bei Verletzungen der Muskeln kommen anisotonische Zerklüftungen dann zustande, wenn zugleich Ernährungsstörungen (Kreislaufstörungen) gesetzt werden. Ischämie allein rief keine anisotonische Zerklüftung hervor; es mußte eine Verletzung dabei sein. Ausnahmen hiervon konnten so erklärt werden, daß die Tiere bei der Fesselung so starke Kontraktionen machten, daß sie dabei ihre Muskeln zerrissen. Elektrische Reizungen der Muskeln riefen Selbstzerreißungen und im Anschluß daran Zerklüftungen hervor, wenn die Glieder in ungewöhnlichen Stellungen gehalten wurden. Thoma meint hierzu, daß die starke elektrische Reizung nicht ohne Störung des Kreislaufs und der Ernährung bleiben könne. Stellte Thoma durch seine Experimente zunächst die Bedeutung der lokalen Ernährungsstörung für das Auftreten von Wachsdegeneration der Muskeln fest, so ging er schließlich dazu über, auch den Einfluß allgemeiner Ernährungsstörungen zu studieren. Er sah bei unterernährten Fröschen die anisotrope Zerklüftung (nach Verletzungen) viel früher und ausgiebiger auftreten, als bei normal ernährten Fröschen. Die Beziehung seiner experimentellen Ergebnisse zu den Verhältnissen beim Typhus abdominalis sieht Thoma darin, daß beim Typhus Ernährungsstörungen der Muskulatur gegeben seien und daß Selbstzerreißungen der Muskeln bei Typhus vorkämen.

Seine anisotonische Zerklüftung hält er für identisch mit der Zenkerschen Wachsdegeneration bei Typhus; wie bei dieser, so kamen auch bei Thomas Experimenten hyaline Umwandlung und Quellung der Fasern, sowie Bildung wachsartiger Schollen mit Verlust der Doppeltbrechung vor.

M. B. Schmidt machte auf Veränderungen der Muskulatur bei Starkstromverletzungen und Blitzschlag aufmerksam. Bei solchen Verletzungen zeigen sich starre, rigide Muskeln und Verlust der Reizbarkeit. Bei mikroskopischer Untersuchung der Muskulatur fand er glänzende hyaline Querbänder (bei Erhaltung der Fibrillen). Es sind dies nach M. B. Schmidt anisotrope zusammengedrängte Linien, also Stellen extremster Kontraktion. M. B. Schmidt weist auf ähnliche Bilder hin, welche bei Tieren von Exner als Dauerkontraktionen (s. o.), Thoma (s. o.), Popoff (bei Strychninkrämpfen), Erb (bei Quetschung des Ischiadikus), Roth (bei starker elektrischer Reizung der Muskeln oder ihrer Nerven) beschrieben wurden. Beim Menschen sah Schaffer ähnliches bei einem Hingerichteten und bei einem Neugeborenen (ohne Anamnese), Andere (s. o.) bei Tetanus, M. B. Schmidt selbst bei Eklamptischen. M. B. Schmidt weist auf enge Beziehungen zu den bekannten Querbändern am Herzmuskel hin, die von ihm ebenfalls als Kontraktionsbänder angesehen werden. Bei den Muskelbändern der Starkstromverletzten vermißte M. B. Schmidt die Kontinuitätstrennung der Fasern; aber da, wo der Muskel (an der Kontaktstelle) hämorrhagisch zertrümmert war, da fand sich die vollausgebildete Zenkersche Wachsdegeneration (schollige Zerklüftung). Daher meint M. B. Schmidt, daß der gesunde Muskel durch Kontraktion allein nicht typisch wachsartig degeneriere, sondern, daß mechanische Verletzungen, Blutungen, Traumen, Zerrungen der kontrahierten Muskeln durch Antagonisten dazu kommen müßten, ähnlich wie ja die Prädilektionsstellen für die Wachsentartung bei Typhus eine solche Erklärung forderten (Neumann).

Es wären hierzu endlich noch die Wachsentartungen bei Verschütteten zu erwähnen (Frankenthal, Orth, Küttner, Schmincke u. a.). Der schollige Zerfall der Muskelfasern ist hier noch besonders ausgezeichnet durch Verkalkungsprozesse, die sich anschließen. Die betreffenden Muskeln sind hart und geschwollen, auch nicht selten druckempfindlich. Blutungen können in der Muskulatur gefunden werden. Die Bewegungsfähigkeit ist herabgesetzt oder aufgehoben. Frankenthal weist darauf hin, daß die Muskeln manchmal das Bild von Spasmen darboten; Krämpfe wurden aber nie beobachtet. Die Reflexe waren bald gesteigert, bald herabgesetzt. Die Haut über den veränderten Muskeln kann ödematöse Zustände (Blasenbildung - Orth) darbieten. Wieting fand bei schwerer Verschüttung die Haut anämisch, ja zu Nekrose neigend; er meint, daß diese Hautveränderungen durch die Muskelschwellung bedingt seien. Küttner, der von Verschüttungsnekrose ganzer Extremitäten berichtet, fand auch Anämisierung der Haut, die er gleichfalls auf die Muskelschwellung bezieht. Er meint, daß in jenen Fällen, in welchen die Haut bis zur Faszie nekrotisch wird, kurzdauernder, aber sehr intensiver Druck der Erdmassen vorliegt, während jene Fälle, bei welchen die Haut primär intakt sei, aber die tiefen Muskelschichten nekrotisch sind, langdauernder Druck die Ursache sei. Diese Ansicht stimmt mit Wietings Auseinandersetzungen über den Druckbrand überein, wonach die Nekrose hierbei in der Tiefe beginnt, weil die Muskulatur durch Druck und Anämisierung am frühesten leidet. Wieting weist auch darauf hin, daß durch den Druck auch die Gefäße leiden und in ihrer Funktion geschwächt werden, so daß sich Gefäßlähmung und Stase entwickeln. Auch von der Bedeutung allgemeiner Momente (Herabsetzung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit, toxische Einwirkungen) ist bei Wieting die Rede. Die harte Schwellung der Muskulatur bei den Verschüttungsnekrosen führt Wieting weniger auf begleitende Lymphstauung und Blutung zurück als auf die Quellung der kontraktilen Substanz bei der Wachsentartung selbst.

Diese Verschüttungsnekrosen sind pathogenetisch noch nicht genügend aufgeklärt. Gefäßthrombosen werden gewöhnlich nicht gefunden. Frankenthal bringt die Nekrosen trotzdem mit Ischämie in Zusammenhang, indem er an Gefäßkompressionen oder -knickungen denkt, daneben aber die direkt schädigende Druckwirkung auf die kontraktile Substanz in Betracht zieht. Bei den Verschüttungsnekrosen könnte man auch an Angiospasmen und dadurch bedingte Ischämie denken. Ob aber Ischämie an und für sich wachsartige Muskeldegeneration verursachen kann, wird verschieden beurteilt (vgl. Thoma, Volkmann). Bei den Muskelnekrosen und Verkalkungen nach lokalen Traumen (Kontusionen — Pielsticker usw.), nach Laparatomie (Schujeninoff), nach

Muskelexstirpation (Wolf) können neben der direkten Verletzung auch ischämische Zustände eine Rolle gespielt haben. Bei den Verschüttungsnekrosen wird wohl auch sicher das Moment der Abkühlung der verschütteten Gliedmaßen in Betracht zu ziehen sein; auch dies kann zu vasospastischen Zuständen führen. Nervenschädigungen werden von den Autoren nicht in Betracht gezogen; Schädigungen oder Verletzungen der Nerven und des Rückenmarks sind auch meistens nicht nachzuweisen.

Faßt man alles, was über die Ätiologie der Wachsdegeneration der Muskeln bekannt geworden ist, zusammen, so kann man wohl sagen, daß diese Entartung unter sehr verschiedenartigen Bedingungen zustande kommen kann: 1. bei Infektionskrankheiten; außer den oben genannten kommen noch Ruhr (Schmorl), Pneumonie, Grippe (Schmincke, Oberndorfer, Wätjen) in Betracht. 2. Bei Parasitismus; bei Trichinen wurde Wachsentartung gesehen (Zenker), und zwar nicht nur an den von Trichinellen besetzten Muskelfasern. 3. Bei Kampfgasvergiftungen (Aschoff, Gräff). 4. Bei Traumen verschiedenster Art. 5. Bei Ischämie, wobei Thoma, wie gesagt, besonderen Wert auf die Kombination von Verletzung mit Ischämie legt. 6. Bei forzierter Kontraktion, besonders wenn solche zu Selbstzerreißungen der Muskelfasern führt. Kommen noch allgemeine Störungen (allgemeine Schwäche, Inanition), wenn nicht als ausschlaggebende, so doch als mitwirkende Momente in Betracht. Angesichts dieser vielseitigen Ursachen ist es wirklich schwer, ja fast unmöglich einen alle Fälle umfassenden gemeinsamen Standpunkt zu gewinnen. Es sollte doch zu Bedenken Anlaß geben, daß die typische Wachsdegeneration am Herzmuskel, an welchem die sog. Kontraktionslinien so häufig gefunden werden, nicht vorkommt; hier finden sich als Zeichen rückläufiger Prozesse die körnige Entartung und die Verfettung. Diese letzteren Entartungsformen sind zwar auch der Körpermuskulatur nicht fremd (s. b. Zenker). Die Wachsdegeneration ist aber eine der Körpermuskulatur allein zukommende Entartungsform, eine besondere Form des Absterbens der Körpermuskelfasern, die unter den verschiedensten Bedingungen auftreten kann, unter denen toxische, traumatische, ischämische Schädigungen die Hauptrolle spielen, eine Entartungsform, die vielleicht zusammenhängt mit der Existenz des Sarkolemmas, welches den Herzmuskelfasern fehlt. Die „Kontraktionsbänder" dürfen wohl nicht mit der Wachsdegeneration zusammengeworfen werden.

In unseren Fällen wird nun gezeigt, daß ausgedehnteste Wachsdegeneration in allen Körpermuskelgebieten, also ohne besondere Prädilektion, bei Nahrungsinsuffizienz auftreten kann. Das erinnert an die Beobachtung von Statkevitsch, der bei Inanition Muskelnekrosen fand, ferner auch an die oben erwähnten Experimente Thomas, der den Einfluß von Unterernährung auf die anisotonische Muskelfaserzerklüftung feststellte. Da wir auch Parasiten fanden, die vielleicht den Sarkosporidien zugehören, ist unsere Beobachtung allerdings nicht ganz eindeutig. Aber es ist zu bemerken, daß die für Parasiten sprechenden Bilder nur vereinzelt zu finden waren, während der schollige Zerfall und die Verkalkung der Fasern mit den reaktiven Prozessen an Muskelkernen und Mesenchym weitaus verbreitet und auch ohne jeden Zusammenhang mit Parasiten gefunden wurden. Trauma und Ischämie scheiden für unsere Fälle ganz aus; an toxische Schädigung könnte wegen der fraglichen Parasitenbefunde [15]) gedacht werden. Wahr-

[15]) Anmerkung: Herr Geh. Rat R. v. Hertwig hatte die Güte, unsere Präparate anzusehen. Er hielt die gefundenen feinkörnigen Parasiten mit einer gewissen Reserve für sehr frühe Stadien von Sarkosporidien. Die mikroskopischen Bilder von kreuz und quer in der Muskulatur liegenden eigenartigen Kernen deutete er als vielleicht bisher unbekannte, sehr frühe Stadien der Parasitenentwicklung. Auch Herr v. Hertwig meinte, daß die verschiedenartigen Quellungen der Muskelsubstanz, die „Muskelglobuli", die Muskelschollen und die Verkalkungen degenerative Prozesse seien, die nicht in Beziehung zu Sporidien stünden, da über solche Veränderungen bei Sarkosporidien nichts bekannt sei, und da auch die Parasiten im Verhältnis zu diesen Veränderungen zu wenig zahlreich seien, und auch an Stelle dieser degenerativen Veränderungen von Parasiten selbst garnichts zu sehen sei.

scheinlicher ist es, daß die allgemeine Ernährungsstörung die Grundlage abgegeben hat. Vielleicht haben spastische Zustände der Muskeln mitgewirkt: die Tiere hatten spastischen Gang und Haltung. Am Nervensystem wurde nichts Auffälliges gefunden. Unsere Muskelbefunde bei nahrungsinsuffizienten Ratten haben vielleicht Beziehungen zu den interessanten Feststellungen Embdens, Lewaczeks und Hottas.[16]) Von diesen Autoren wird gezeigt, daß der Gehalt der Muskeln an Cholesterin und Rest — H_3PO_4 parallel geht ihrem Sarkoplasmagehalt, und daß bei der experimentellen Taubenberi-beri (B — Avitaminose) starke Anreicherung des Blutes und der Skelettmuskeln (nicht aber des Herzmuskels) an Cholesterin stattfindet, endlich daß bei langdauernder Unterernährung und Abmagerung (ohne Vitaminmangel) der Cholesteringehalt der Skelettmuskeln (nicht aber des Blutes und des Herzmuskels) steigt. Es wird die Frage erwogen, ob diese Cholesterinanreicherung nicht im Sinne einer antagonistischen Hemmung der Zellatmung (Lezithinoxydation) aufgefaßt werden könnte. Jedenfalls zeigen diese Feststellungen, daß die Skelettmuskulatur bei Nahrungsinsuffizienz in ihrem Stoffwechsel auffällig beeinflußt wird, und daß die Herzmuskulatur nicht gleichsinnig teilnimmt. Wir fanden die beschriebene Entartung der Muskulatur nur auf die Skelettmuskeln beschränkt; das Myokard war nie beteiligt.

Fassen wir unsere Befunde bei den fettarm ernährten Ratten zusammen, so wäre zunächst festzustellen, daß die Knochenveränderungen als einfache Atrophie und Osteoporose anzusprechen sind. Trotz fett- bzw. lipoidarmer Ernährung traten keine Veränderungen im Sinne der Rhachitis bzw. Osteomalazie auf. Bemerkenswert war bei unseren Tieren die kyphotische Haltung. Kyphose wird sehr häufig bei den verschiedensten experimentellen Nahrungsinsuffizienzen gefunden. Es frägt sich, ob eine einfache Atrophie (Osteoporose) der Wirbelkörper zu Kyphose führen kann. Die Entscheidung dieser Frage ist nicht einfach. Vor allem deshalb, weil wir mit histologischen Methoden keine genügenden Anhaltspunkte für den Kalkgehalt der Knochenbälkchen gewinnen können. Eine chemische Analyse der Knochen wurde bei unseren Fällen nicht vorgenommen. Daß Knochen, welche histologisch nur einfach atrophisch aussehen, also nichts von Rhachitis oder Osteomalazie aufweisen, physikalisch nicht hart und fest, sondern weich und biegsam sein können, das konnte ich in einem Falle von Kyphoskoliose bei einem Erwachsenen feststellen. Die Wirbelsäule war hier abnorm biegsam, die Knochensubstanz der Wirbelkörper mit dem Messer ziemlich leicht schneidbar, während sich mikrospopisch nur das Bild der einfachen Atrophie (Osteoporose) zeigte. Ob freilich die bei den Rattenversuchen mit Nahrungsinsuffizienz so häufig beobachtete Kyphose auf Osteoporose bezogen werden muß, erscheint mir zweifelhaft. Deformitäten der einzelnen Wirbel waren bei unseren Versuchen jedenfalls nicht nachweisbar. Die Bandscheiben waren unverändert. Es könnte sich um eine „Haltungskyphose" handeln, bedingt durch Muskelspasmen, die funktionell (reflektorisch) oder durch Erkrankung des Nervensystems oder der Muskeln selbst bedingt sein könnten.

Überblickt man die große Literatur der Experimente mit Nahrungsinsuffizienz, so vermißt man fast überall eine histologische Untersuchung

[16]) Z. f. physiol. Chemie, Bd. 125, S. 199, S. 210, S. 229, 1923.

der Körpermuskulatur. Unsere Befunde zeigen die Bilder einer einfachen Atrophie und des hochgradigen degenerativen Zerfalls, wobei allerdings offen bleiben muß, inwieweit der letztere unter dem Einfluß von Muskelparasiten (Sarkosporidien) zustande kam. Aber gerade der Befund von Parasiten ist von großer Bedeutung. Es hat sich eben gezeigt, daß die Kontrolltiere (Vollmilchratten), die unter den ganz gleichen äußeren Bedingungen lebten, wie die nahrungsinsuffizienten Tiere (Magermilchratten) völlig frei von Parasiten blieben, während die durch Fettmangel geschwächten Tiere samt und sonders, ohne Ausnahme, ausgedehntesten Muskelzerfall zeigten, ein Zerfall, der unter dem Bild der scholligen Zerklüftung (Wachsdegeneration) der Fasern in der gesamten Körpermuskulatur ausgebreitet und auch in der Wirbelsäulenmuskulatur sehr hochgradig war. Jedenfalls ergibt sich die Forderung, bei Versuchen mit Nahrungsinsuffizienz auf Nosoparasitismus zu achten, um so mehr, als auch Veränderungen anderer Organe, z. B. der Leber, durch Parasiten hervorgerufen sein können. Leberveränderungen werden bei hierher gehörigen Versuchen in der Literatur oft erwähnt. Auch wir fanden solche. Aber es ließ sich zeigen, daß auch hier Parasiten im Spiele waren. Daß Tiere mit Nahrungsinsuffizienz besonders anfällig sind gegenüber äußeren schädlichen Einwirkungen, ist häufig hervorgehoben worden; Blepharitis, Bronchitis, Pneumonie, Hautkrankheiten (Ekzeme) treten oft auf. Wir stellten auch nicht selten ausgedehnte Verlausung fest. Die Anfälligkeit gegenüber Parasiten, speziell auch Muskelparasiten, sind durch unsere Untersuchungen festgestellt. Eine histologische Prüfung der Muskulatur ist daher unbedingt zu fordern. Die ausgedehnte Muskelerkrankung kann zu Spasmen der Muskulatur führen, und es wäre die Frage zu erörtern, inwieweit Kyphose und spastischer Gang der Versuchstiere auf die Muskelerkrankung zurückgeführt werden könnten. In unseren Sektionsprotokollen findet sich zwar der Vermerk, daß die Kyphose auch post mortem bestehen geblieben sei. Auf diesen Punkt muß künftighin genauer geachtet werden. Der Hinweis auf interkurrierende parasitäre Erkrankungen bei den fraglichen Versuchstieren ist aber nicht nur für die Beurteilung der Kyphose und der spastischen Erscheinungen wichtig, sondern das ganze Krankheitsbild muß daraufhin analysiert werden, welche Symptome allein auf die Nahrungsinsuffizienz, welche andere auf die parasitäre Invasion bezogen werden dürfen. Wissen wir doch aus Flurys u. A. Untersuchungen, welche schwere toxische Allgemeinerscheinungen durch Parasiten hervorgerufen werden können. Es liegt mir ganz fern, unsere Parasitenbefunde zu verallgemeinern in dem Sinne, daß ich Zweifel hegte, an der vernichtenden Wirkung der Nahrungsinsuffizienz an sich. Zeigten doch auch unsere fortgesetzten Versuche (Serie Roetzer), daß auch bei Ausbleiben einer parasitischen Invasion schwere Schädigungen durch fettarme Ernährung zustande kamen und ein Bild sich entwickelte, das dem durch Parasitismus komplizierten weitgehend glich. Aber auf die Notwendigkeit, den Parasitismus bei allen diesen Versuchen zu beachten, sollte eindringlich hingewiesen werden. Endlich ist ja die Tatsache, daß die nahrungsinsuffizienten Tiere so sehr anfällig gegenüber Parasiten sind, von allgemeinpathologischem Gesichtspunkt aus sehr bemerkenswert.

Außer den Veränderungen der Knochen und Muskeln bei unseren Ratten interessiert noch der Farbenumschlag des Haar-

kleides bei den nahrungsinsuffizienten Tieren. Wenn wir auch mikroskopisch keine auffallenden Unterschiede, weder im Pigmentgehalt der Haare, noch im Bestand der Kutis an Chromatophoren zwischen den Magermilchtieren und den Kontrollen feststellen konnten, so ist doch wohl sicher anzunehmen, daß der Umschlag der Haarfarbe vom Grauschwarz ins Braun bei den fettarm ernährten Tieren auf eine Störung im Melaninstoffwechsel zurückzuführen ist. Es wird sich wohl um eine Abnahme der Pigmentierung handeln, also um eine quantitative Störung, die nicht so bedeutend war, daß sie im histologischen Bild einen sinnfälligen Ausdruck fand. Irgendwelche entzündliche oder regressive Prozesse fanden sich in der Haut der entfärbten Tiere nicht.

Von den Veränderungen innerer Organe waren die gefundenen pathologischen Prozesse in Leber und Nieren nicht konstant. Die herdförmigen Nekrosen, Blutungen, Zellinfiltrationen in der Leber konnten, wie gesagt, auf Parasiten bezogen werden. Die beobachteten Nephrosen erreichten niemals schwerere Grade. Leider konnten die innersekretorischen Organe nicht systematisch untersucht werden. Soweit sie untersucht wurden, (Schilddrüse, Nebenniere, Hypophyse, Thymus), fand sich nur einfache Atrophie. Ganz auffallend und in hohem Grade bemerkenswert waren die schweren Schädigungen der Geschlechtsdrüsen (Hoden und Ovarien) bei den nahrungsinsuffizienten Tieren. Eine Feststellung, die auch in allgemeiner Hinsicht von größtem Interesse ist, indem gezeigt wird, wie empfindlich die generativen Zellen gegenüber Störungen des allgemeinen Stoffwechsels und der allgemeinen Ernährung sind, wie also eine Keimverderbnis sich aus Nahrungsinsuffizienz entwickeln kann.

Diese Zeilen lege ich als verehrungsvollen Gruß auf den Geburtstagstisch unseres Jubilars. Sie knüpfen an die großen Verdienste desselben um die Erforschung der Knochenpathologie und an seine wertvollen Untersuchungen über die wachsartige Degeneration der Muskeln an. Aber da sie über Organveränderungen bei Nahrungsinsuffizienz handeln, finden sie auch den Anschluß an die gegenwärtige Zeit der deutschen Not. Zum Hungerödem und zur Hungerosteopathie fügen sich in einem schauerlichen Reigen der Hungerparasitismus und die Hungerschädigung des Keimplasmas. Und mit diesem letzteren Hinweis führt uns die Sorge für die Gegenwart hinein in die Sorge für die Zukunft unseres Volkes. Daß ich am Geburtstage des verehrten Jubilars auch unseres nationalen Unglückes gedenke, wird niemand besser verstehen, als er selbst, der ein deutscher Mann ist im besten Sinne des Wortes. Und er wird auch verstehen, daß dieses Gedenken nicht nur Klage sein soll, sondern auch Anklage und Aufruf!

Literatur.

1. Literatur über Knochen- und Organveränderungen bei Nahrungsinsuffizienz.

Hecker, M. m. W. 1920. Nr. 29, S. 856. Über d. gehäufte Vorkommen von Erkrankungen d. Knochensystems. (S. hier auch Schmorl und die übrige Diskussion.) **Fromme,** D. m. W. 1915. Nr. 19, S. 510. Über eine endemisch auftretende Erkrankung d. Knochensystems. **Schlesinger, H.,** Wien. klin. W. Nr. 10, 1919, S. 245. Z. Kenntnis d. gehäuften osteomalazieähnlichen Zustände in Wien. Ref. in M. m. W. 1919, Nr. 13, S. 365 u. W. kl. W. 1921, Nr. 18, S. 213. Osteomalazie u. osteomalazienartige Erkrankungen. **Schiff, A.,** Ges. d. Ärzte in Wien,

7. März 1919. Eine Osteomalazieepidemie in Wien. **Edelmann, A.,** W. kl. W. 1919, Nr. 4, S. 82. Über gehäuftes Auftreten v. Osteomalazie usw. **Simon, W. V.,** M. m. W. 1919, Nr. 29, S. 799. Über Hungererkrankungen des Skelettsystems. **Eisler, Fr.,** Münchener medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 37, S. 1057. Über Hungererkrankungen des Skelettsystems. **Heyer,** Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 98. Hungerknochenerkrankungen in München. **Hirsch, S.,** M. m. W. 1920, Nr. 38, S. 1087. Hungerosteopathie unter d. Einfluß von Alter u. Geschlecht. Beiträge z. Osteomalazieproblem. **Schmorl,** M. m. W. 1920, Nr. 44, S. 1277. Demonstr. v. 2 Fällen von Hungerosteomalazie (Ges. f. Natur- u. Heilkunde in Dresden 28. 2. 1920). **Reichel,** M. m. W. 1921, Nr. 39, S. 1242. Über Osteopathie. **Mellanby, M.,** The Lancet 1918, Bd. 9, S. 12. Proc. of the royal soc. of med. 1920. Bd. 13. **Fridericia, L. S.,** Jbl. f. Kinderheilkunde 1921, Bd. 10, S. 170. **Collum, Mc.,** Journ. of biol. chem. 1921, Bd. 45, S. 333 u. 334. (Hier auch Angaben von Simmonds, Parson, Shipley u. Park.) **Noeggerath, C. T.,** Die Rhachitis u. ihre heutige innere Behandlung. Jena 1920 bei G. Fischer. **Klotz,** Berl. kl. W. 1921, Bd. 19, S. 435. **Findlay, L.,** Arch. of pediatr. 1921, Bd. 38, S. 151. Ztbl. f. Kinderheilkunde 1921, Bd. 11, S. 131. **Berg, Ragnar,** Die Vitamine. Leipzig b. Hirzel 1922, S. 178 ff. **Funk, Casimir,** Die Vitamine. München-Wiesbaden b. Bergmann 1922, S. 111, 119, 275—294. **Hahn, O.,** Berlin. klin. W. 1922, Nr. 22, S. 1098. Kyphosis-osteochondropathica. **Müller, A.,** M. m. W. 1921, Nr. 44, S. 1409. Die rhachitische Muskelerkrankung usw. **Sherman, H. C.,** u. **Pappenheimer, A. M.,** Journal of exp. med. 34, S. 189—198, New York, Columbia-Univ. 1921. Exp. Rhachitis b. Ratten. S. a. **Sherman, Ronse, Allen** u. **Woods,** Journ. biol. Chem. 48, 1921, S. 503. **Zucker, T. F., Pappenheimer, A. M.,** u. **Barnett, Marion,** Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 19, 1921, S. 167—169, New York City, Columbia-Univ. Ber. ges. Physiologie 13, 306. Beob. über Lebertran u. Rhachitis. **Heß, A. F., Unger, L. J.,** u. **Pappenheimer, A. M.,** Journ. biol. Chem. 50, S. 77—82, 1922, New York, Columbia-Univ. Die Verhütung der Rachitis bei Ratten durch Bestrahlung mit Sonnenlicht. Vgl. a. Heß, Mc. Cann u. Pappenheimer, Journ. biol. Chem. 47, S. 395, 1921 u. ferner Heß, Unger u. Pappenheimer, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 19, S. 238, 1922. Ber. ges. Physiologie 14, S. 221. **Pappenheimer, A. M., Mc. Cann, G. F.,** u. **Zucker, T. F.,** u. Andere, Journ. of exp. Med. 35, S. 421 u. S. 447, 1922, New York, Columbia-Univ. (Wirkung d. Veränderung d. anorganischen bzw. d. organischen Bestandteile einer rhachitis erzeugenden Kost). **Pappenheimer, A. M.,** Journ. exp. Med. 36, S. 335, New York, Columbia-Univ. 1922 (Heilungsvorgänge bei exp. Rhachitis). **Korenchevsky,** Brit. med. Journ. 1921, II, S. 547, London, Lister-Inst. Exp. Rachitis b. Ratten. **Langstein, L.,** u. **Edelstein, F.,** Z. f. Kinderheilk., O. 16, Bd. 1917, S. 305, O. 17, Bd. 1917, S. 255. Die Rolle d. Ergänzungsstoffe bei der Ernährung wachsender Tiere usw. **Abderhalden, E.,** Pflügers Archiv. 178, 1920, S. 260. Weit. Beitr. z. Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezif. Wirkung. **Meyerstein, A.,** Virchows Archiv. 1922, Bd. 239, S. 350. Anatom. Unters. z. Frage d. akzessor. Nährstoffe. **Rosenthal, F.,** D. m. W. 1919, Nr. 21, S. 571. Über Cholesterinverarmung der menschl. roten Blutkörperchen, unter d. Einfluß d. Kriegsernährung. **Prym, P.,** M. m. W. 1921 Nr. 3, S. 74. Die Ödemkrankheit. **Hutchinson,** Rachitis in Indien. Glasgow med. J. Bd. 97 Nr. 3, S. 145, 1922. **v. Korenchevsky,** Exp. Rachitis b. Ratten, New York, med. J. 115 Nr. 10, S. 612, 1922. **Shipley, Park, Mc. Collum, Simmonds** u. **Kinney,** Stud. üb. exp. Rachitis. Bull. of the John Hopkins Hosp. Bd. 33 Nr. 376, S. 216, 1922. S. a. **Mc. Collum, Simmonds, Becker** u. **Shipley,** ebenda Bd. 33, Nr. 376, S. 229, 1922. **Heß, Unger, Pappenheimer,** Spontanheilung v. Rhachitis b. Ratten. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. Bd. 19, Nr. 5, S. 236, 1922. S. a. **Heß** u. **Unger,** Journ. of the American med. assoc. Bd. 78, Nr. 21, S. 1596, 1922.

2. Literatur über den Einfluß fett- und cholesterinarmer Nahrung auf den wachsenden Organismus.

Reitzenstein, K., Ausfallserscheinungen durch Entziehung von Cholesterin. Inaug.-Dissertation, München 1920 (hier Lit.). **Niemes, Ph.,** Über d. Einfluß fett- u. cholesterinarmer Nahrung auf den wachsenden Organismus. Inaug.-Dissert., München 1921. **Niemes, Ph.,** u. **Wacker, L.,** Zur Kenntnis d. Ergänzungsnährstoffe,

Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 93, 1922, S. 241. **Stepp, W.,** Exp. Untersuchungen über d. Bedeutung der Lipoide f. d. Ernährung. Z. f. Biologie 57, 1912, S. 135. Med. Klinik 1921, Bd. 17, Nr. 10.

3. Literatur über wachsartige Degeneration der Körpermuskulatur.

Rokitansky, Handbuch d. path. Anatomie. Bd. 2, p. 351, 1844. Lehrb. d. path. Anat. Bd. 2, 1856, p. 220. **Virchow,** Verh. d. phys. med. Ges., Würzburg 1857, Bd. 7, p. 213. **Zenker, F. A.,** Über d. Veränderungen d. willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis. Leipzig b. F. C. W. Vogel 1864. **Beneke, R.,** Z. Lehre v. d. hyalinen (wachsartig.) Degen. d. glatten Muskelfasern. Virch. Arch. 99, p. 71, 1885. **Thoma, R.,** Unters. üb. d. wachsartige Umwandlung d. Muskelfasern. Virch. Arch. 186, p. 64, 1906. Ferner Virch. Arch. 195, Bd. p. 93, 1909 u. Virch. Arch. 200, p. 22, 1910. **Schmidt, M. B.,** Verh. d. deutsch. path. Ges. 14. Tagung. 1910, p. 218. Über Starkstromverletzungen. **Frankenthal, L.,** Virch. Arch. 222, Bd. p. 332, 1916. Über Verschüttungen. Derselbe, Bruns Beiträge z. klin. Chir. Bd. 109, p. 572, 1918. Die Folgen d. Verletzungen durch Verschüttungen. **Küttner, H.,** Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 112, p. 581, 1918. Die Verschüttungsnekrose ganzer Extremitäten. **Wieting,** Münch. med. Wochenschrift 1918, Nr. 12, S. 311. Über Wundliegen, Drucknekrose u. Entlastung. **Spiegel, Nico.,** Beitr. z. Lehre v. Tetanus. Veröffentl. a. d. Kriegs- u. Konstitutionspathologie, Heft 11—12, (Bd. 3, Heft 2—3) 1922.

Ueber Anaphylaxie im Verlauf von chirurgischen Erkrankungen.

Von Dr. **O. M. Chiari,** Privatdozent für Chirurgie und I. Assistent der chirurgischen Universitätsklinik in Innsbruck.

Man muß zugeben, daß die praktische Ausbeute des Anaphylaxiestudiums, das in der experimentellen Medizin eine so große Beachtung findet, bisher noch keine erschöpfende ist. Manche Autoren zweifeln daran, ob beim Menschen neben den bekannten Idiosynkrasien auch wirkliche Anaphylaxie vorkommt. Vieles spricht wohl dafür, es muß aber durch Beobachtung am Krankenbette noch weiteres Material gesammelt werden. In den Fächern der inneren Medizin ist in dieser Hinsicht schon viel geschehen, während bei chirurgischen Erkrankungen, wie jüngst Melchior (Bruns Beiträge, Bd. 126) mit Recht betont hat, noch manches zu tun ist.

So ist meines Erachtens der Versuch Melchiors zu begrüßen, bei den chirurgischen Infektionen den Zusammenhängen zwischen anaphylaktischen Reaktionen und gewissen Phasen des Prozesses selbst nachzuspüren, wenn sich dabei der Autor auch auf ein Gebiet begeben hat, das mancherlei Kritik herausfordert, denn über die Beziehungen der Immunisierungsvorgänge und der Überempfindlichkeitserscheinungen herrscht auch in den Kreisen der Immunitätsforscher vom Fach noch keine einheitliche Auffassung.

Am reinsten treten die anaphylaktischen Erscheinungen in jenen Fällen zutage, in denen wir selbst aus Gründen der Therapie eine allerdings ungewollte Sensibilisierung mit bestimmten Eiweißkörpern vornehmen. Das ist bei der Serumtherapie des Tetanus, bei der Proteinkörpertherapie usw. der Fall.

Schon liegt hier in einer großen Zahl von Beobachtungen wertvolles Material vor. Weitere werden dazu beitragen, unser Wissen zu vervollständigen. Es wird aber — und darin ersehe ich das Verdienst Melchiors, daß er darauf die Aufmerksamkeit gelenkt hat, — auch möglich sein, über das Vorkommen von echter Bakterienanaphylaxie bei chirurgischen Infektionsprozessen Aufklärung zu erhalten, wenn man die einzelnen Krankheitsbilder danach aufzuschließen trachtet. Wie weit meine Anschauungen dabei von denen des genannten Autors abweichen, soll später erörtert werden.

Am meisten bekannt ist dem Chirurgen die Anaphylaxie am Menschen wohl im Bilde der Serumkrankheit nach der Injektion von Tetanusserum. Es ist ja freilich fraglich, ob Anaphylaxie und Serumkrankheit so ganz miteinander identifiziert werden dürfen, da letztere bekanntlich in einem ziemlich großen Prozentsatz schon nach erstmaliger Verabreichung des Pferdeserums in Erscheinung tritt. Nach Friedberger ist allerdings dieses Moment nicht als wesentlich zu betrachten und kein Grund, einen essentiellen Unterschied gelten zu lassen. Es wäre immerhin möglich, daß auch in diesen Fällen, die schon nach erstmaliger Serumverabreichung reagieren, eine Sensibilisierung in anderer Form stattgefunden hätte. (Auf enteralem Wege durch Genuß von Pferdefleisch?). Das Symptomenbild der Serumkrankheit ist zu bekannt, als daß ich hier darauf eingehen dürfte. Auf ein scheinbar recht häufig vorkommendes Symptom derselben, auf das ich im Verein mit Gamper vor kurzem aufmerksam machte, möchte ich hier nochmals hinweisen. Das ist die Steigerung der galvanischen Muskelerregbarkeit, die wir in einer größeren Anzahl von Fällen bei unseren Versuchspersonen fanden und durch Bestimmung der Reizschwellenwerte nachweisen konnten. Klinger fand in seinen Versuchen am Kaninchen ebenfalls eine derartige Steigerung, eine Beobachtung, die bekanntlich dazu geführt hat, die Spasmophilie der Säuglinge als Kuhmilchanaphylaxie zu erklären.

Ich hätte diese Beobachtung nicht hier erwähnt, wenn ich nicht glaubte, daß sie eventuell auch für die Terapie des Tetanus eine gewisse Bedeutung hätte. Es ist eine nicht so selten gemachte Erfahrung, daß bei ausgebrochenem Tetanus die Krämpfe nach neuerlicher Einverleibung des Heilserums sich verstärkten. Vielleicht ist dies durch die Übererregbarkeit der Muskeln infolge der Serumanaphylaxie zu erklären. Ich habe selbst oft genug diese unerwünschte Wirkung wiederholter Serumverabreichung gesehen und auch in der Literatur manchen Hinweis darauf gefunden. Es ist immer noch ein strittiger Punkt, wie weit beim ausgebrochenen Starrkrampf das Serum eine terapeutische Wirkung haben kann. Die von hervorragenden Forschern vertretene Ansicht ist, daß die einmal zwischen Ganglienzelle und Tetanustoxin eingetretene Verbindung eine so innige ist, daß das Antitoxin sie nicht mehr zu lösen imstande ist. Trotz dieser theoretischen Bedenken glaubte ich lange Zeit, wenigstens von der lumbalen Anwendung des Serums unzweifelhafte terapeutische Erfolge gesehen zu haben. Ich hatte da insbesondere einen Kriegsverletzten vor Augen, der, mit einem Starrkrampf von längerer Inkubationszeit behaftet, jedesmal prompt innerhalb weniger Stunden auf die lumbale Antitoxinverabreichung reagierte, derart, daß er hernach den Mund durch 2—3 Tage fast normal weit öffnen konnte. Dann trat wieder ein zunehmender Trismus ein, der eine neuerliche Punktion notwendig

machte. Erst nach fünf oder sechs Lumbalinjektionen verschwanden die Krankheitserscheinungen völlig. Nun habe ich aber gesehen, daß auch dieser scheinbar so beweisende Fall doch auch eine andere Deutung zuläßt. Das erhellt aus folgender Beobachtung:

Ein älterer Mann schlägt mit dem Kopf auf einen Stein auf und zieht sich eine wenig klaffende Wunde am linken Supraorbitalbogen zu. Neun Tage später treten die ersten Zeichen von Trismus auf und zwar zuerst streng einseitig; nun entwickelt sich mit Facialislähmung und Ptose, vorwiegend links, schwächer auch rechts, das typische Bild des Gesichtstetanus. Der Kranke wird am achten Krankheitstage in sehr schwerem Zustand eingeliefert. Wir geben lumbal 20 AE., nachdem wir 30 cm Liquor abgelassen hatten. In den nächsten Tagen wesentliche Besserung der Erscheinungen, dann wieder erhebliche Verschlimmerung, so daß wir nach drei Tagen einen ähnlichen Zustand wie bei der Einlieferung haben. Nun entleeren wir durch Lumbalpunktion 22 cm Liquor, geben aber kein Serum. Der Erfolg ist ein außerordentlich günstiger, schon am nächsten Tage sind die Krankheitserscheinungen fast geschwunden und der Patient kann ohne weitere Behandlung nach weiteren acht Tagen geheilt entlassen werden.

So auffällig also in diesem Falle auch der Erfolg der Serumterapie schien, so müssen wir doch auf Grund des weiteren Verlaufes nicht dem Serum, sondern nur der Druckentlastung durch das Ablassen des Liquors die rasche Heilung zuschreiben.

Ich bin durch die Mitteilung dieses Falles, der mir eine gewisse Bedeutung zu haben scheint, von meinem eigentlichen Thema abgewichen und möchte nun aus dem Gebiete der Serumkrankheit noch einen Fall fraktionierter Serumkrankheit herausgreifen, den wir kürzlich beobachteten. Es bekam ein Mann eine prophylaktische Injektion von Tetanusserum und zeigte am zweiten und vierten Tag ein kräftiges Serumexanthem. Die Untersuchungen von Doerr und Berger haben das Verständnis dieser auch von Swift, Mackenzie u. A. beschriebenen doppelten Reaktion wesentlich gefördert. Es dürfte sich um eine getrennte Reaktion auf verschiedene Eiweißkörper des Serums handeln, die als getrennte Anaphylaktogene wirksam werden. Es wäre nun m. E. wichtig, wenn die Beobachtungen von doppelter Reaktion dahin verfolgt würden, ob bestimmte Sera dieselbe besonders häufig auslösen, ob sie ebenso oft bei Erstinjizierten als bei Reinjizierten vorkommt, usw.

Nicht uninteressant wäre ferner festzustellen, ob tatsächlich ein Einfluß der Jahreszeiten auf die Häufigkeit des Vorkommens der Serumkrankheit besteht. Die interessanten Beobachtungen von Makai müssen jedenfalls nachgeprüft werden. Sicherlich ist die Häufigkeit von Fällen der Serumkrankheit zu gewissen Zeiten auffallend; ich erinnere mich an eine Anzahl von verhältnismäßig schweren Erkrankungen innerhalb kurzer Zeit, worauf wieder ein langer Zeitraum ohne ins Gewicht fallende Erscheinungen folgte. Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß für das Auftreten der Serumkrankheit verschiedene Momente maßgebend sind, die uns teilweise noch nicht erkenntlich sind.

Dasselbe gilt auch für die anaphylaktischen Erscheinungen, die während der jetzt so viel angewandten Proteinkörpertherapie auftreten können. Ich kann mich hier kürzer fassen, da die Literatur über diese

Dinge gerade in den letzten Jahren eine sehr reiche ist. Immerhin darf man darauf aufmerksam machen, denn es wurden bei allen möglichen für diese Zwecke angewandten Mitteln schon anaphylaktische Symptome beobachtet. Man muß sich eigentlich wundern, daß die Erscheinungen nicht so oft auftreten, daß sie die Fortsetzung der eingeschlagenen Therapie öfters unmöglich machen, denn wir verdanken Gildemeister und Seiffert u. a. den Nachweis, daß die allermeisten der hier gebräuchlichen Mittel anaphylaktogene Eigenschaften besitzen. Auch Büttner hat neuerdings zur Vorsicht gewarnt, während Weichardt die Gefahr eines anaphylaktischen Shoks in der Proteinkörpertherapie nur für gering ansieht. Ich habe selbst in einer nicht kleinen Anzahl von Fällen mit Milchinjektionen gearbeitet, aber, obgleich ich darauf achtete, niemals anaphylaktische Symptome gesehen; es muß immerhin merkwürdig erscheinen, daß eine derartige Sensibilisierung in der Mehrzahl der Fälle beim Menschen nicht zu einer erkennbaren Reaktion führt.

Die Rolle, welche die Bakterienanaphylaktogene bei infektiösen chirurgischen Prozessen spielen, ist noch wenig aufgeklärt. Daß die Bakterien als Anaphylaktogene wirkende Antigene enthalten, ist erwiesen. Durch die Untersuchungen Friedbergers und seiner Schüler wissen wir, daß es gelingt, mit kleinsten Antigenmengen Temperaturerhöhungen zu erzeugen, die ebenso konstant auftreten und ein ebenso deutliches Zeichen der anaphylaktischen Reaktion darstellen, wie der Temperatursturz, der nach Pfeifer den anaphylaktischen Shok charakterisiert. Nach Friedberger gelingt es, durch abgestufte Antigenzufuhr alle möglichen Typen von Fieber bis zur Continua zu erzeugen. So kam er zur Anschauung, daß „die Infektion nur als eine milde, protrahierte Form der Anaphylaxie zu betrachten sei“. Er leugnet dabei aber keineswegs „die Möglichkeit des Vorkommens weiterer spezifischer Gifte bei den einzelnen Infektionen“.

Es ist unzweifelhaft, daß wir vielfach bei infektiösen Prozessen Schwankungen der Temperatur sehen, die durch Überempfindlichkeitsreaktionen erklärt werden können. Ich führe ein ganz banales Beispiel an, das ich vor kurzem beobachtet habe. Ein Mann leidet seit mehr als sechs Wochen an einem lange unerkannt gebliebenen Empyema pleurae. Die Temperaturen bewegen sich dauernd zwischen 38 und 39. Wir machen eine Probepunktion und entleeren kaum 5 ccm Eiter. Wenige Stunden später ist die Temperatur auf 36,5 gesunken und steigt am nächsten Tage wieder auf 38,5. Nun machen wir eine Rippenresektion und Thorakotomie, wobei ein Empyem von etwa 2 Litern Inhalt abfließt. Es ist ganz undenkbar, daß die Absaugung eines so verschwindend kleinen Bruchteiles des vorhandenen Eiters durch unsere Spritze an sich einen Einfluß auf die Höhe der Fiebertemperatur gehabt hätte. Man kann sich den nach der Punktion eingetretenen Temperatursturz wohl nur dadurch erklären, daß die geringe Menge des Eiters, der im Stichkanal nachsickerte und aus den Weichteilen zur Resorption gelangte, eine Überempfindlichkeitsreaktion ausgelöst hat.

Ähnliche Erscheinungen sehen wir bei verschiedenen ähnlichen Anlässen. Es ist z. B. eine ebenfalls altbekannte Tatsache, daß ein Kranker, der infolge eines tiefen Abszesses längere Zeit gefiebert hatte, plötzlich entfiebert, wenn der Abszeß sich bis unter die Haut ausgedehnt hat und nahe vor dem Durchbruch steht. Wir haben wohl in solchem Falle die

Temperatursenkung als Ausdruck eines analphylaktischen Shoks aufzufassen, der bei dem seit langem sensibilisierten Individuum durch die plötzlich verstärkte Resorption aus dem Unterhautzellgewebe ausgelöst wurde. Es kann dabei noch dahingestellt bleiben, welcher Natur die hierbei als Anaphylaktogene wirkenden Körper sind, ob sie aus Bakterien oder aus Stoffwechselprodukten der körpereigenen Gewebe hervorgegangen sind.

Wir müssen offenbar, um Verhältnissen zu begegnen, die mit den Versuchsbedingungen des anaphylaktischen Experimentes Ähnlichkeit haben, auf bestimmte Vorkommnisse im Verlauf von infektiösen Prozessen achten. Die plötzliche Überschwemmung des Kreislaufes mit als Antigenen wirkenden Stoffen müßte einer Reinjektion vergleichbar sein. Eine solche momentane Ausschwemmung sehen wir, wenn die Eiterung die Wand von größeren Gefäßen ergreift und in das Gefäßlumen einbricht. Klinisch äußert sich das in vielen Fällen in dem Eintreten einer Arrosionsblutung aus dem Infektionsherd. Im Allgemeinen erfolgt die eitrige Entzündung der Arterienwand von außen nach innen. Es ist nun ganz verständlich, daß schon in einem Zeitpunkt, in dem die bis auf die Intima an einer Stelle verdünnte Arterienwand noch dem Blutdruck Widerstand entgegensetzt, eine Diffusion von Eiweißkörpern durch sie in das Gefäßlumen hinein stattfindet, die durch die ansaugende Wirkung des Blutstromes erleichtert wird. Ich hatte während des Krieges Gelegenheit, eine größere Anzahl von Arrosionsblutungen in septischen Wunden zu beobachten und es ist mir aufgefallen, daß in einer Reihe von Fällen der Blutung ein Sinken der Temperatur vorausgegangen war. Ich muß gleich hier betonen, um Mißverständnissen vorzubeugen, daß diese Temperatursenkung nur um wenige Stunden der Blutung vorausging, während die Kranken bis dahin stets hoch gefiebert hatten. Das Auffallende war eben, daß inmitten der hochfieberhaften Zacken plötzlich eine abendliche Zacke ausblieb oder sogar ein leichter Abfall der Abendtemperatur gegenüber der am Morgen erfolgte, während bis zu dieser Stunde hochseptische Temperaturen bestanden hatten. Ich habe diese Beobachtung bereits in einer Arbeit über Wundinfektion im Kriege im Jahre 1917 mitgeteilt, komme aber nun wieder darauf zurück, weil ich im Laufe der Jahre immer wieder auf dieses Verhalten geachtet habe und es in der Mehrzahl der Fälle auch gefunden habe. Gewiß, in manchem Falle blieb es ganz aus, in manchem anderen war die Senkung zu wenig von dem Verhalten der Temperatur an anderen Tagen verschieden, als daß man sie hätte verwerten dürfen, in vielen anderen aber fiel die plötzliche Senkung beim Ansehen der Temperaturtabelle ohne weiteres in die Augen. Es hängt ja natürlich gewiß sehr von dem Zufall ab, in welchem Intervall vor dem Eintreten der Blutung gemessen wird.

Ich glaube, wir dürfen aber gleich hier anschließend noch des weiteren Verhaltens jener Verletzten gedenken, die im Gefolge einer septischen Erkrankung eine Arrosinsblutung erlitten haben. In vielen Fällen ist der faktisch eintretende Blutverlust ein geringer und gelingt es rasch, die Blutung durch einen einfachen Eingriff zu stillen.

Ich habe mich immer wieder gewundert, wie schwer die meisten dieser Kranken auf den Blutverlust und die Gefäßunterbindung reagieren. Ich habe verhältnismäßig viele Leute im Anschluß daran zugrunde gehen gesehen und dabei deckte die Obduktion keine höhergradige Anämie auf.

Die Überlebenden zeigen fast ausnahmslos exzessive Temperatursteigerungen im Anschluß an die Gefäßunterbindung und brauchen lange Zeit, um sich von dem Vorausgegangenen zu erholen.

Vielleicht dürfen wir auch hier zur Erklärung an einen protrahierten anaphylaktischen Shok denken.

Es wird sich, glaube ich, wenn man sich mit dem Ablauf der chirurgischen Infektionen immer mehr vertraut zu machen sucht, gewiß noch manche ähnlich zu deutende Beobachtung finden. Ich möchte meinen, daß man dadurch, daß man einzelne Zustandsbilder aus der Erkrankung herausgreift und prüft, wie weit sie mit anaphylaktischen Vorgängen verglichen werden dürfen, leichtere Arbeit hat, als wenn man, wie Melchior es tut, ein ganzes Krankheitsbild von diesem Gesichtswinkel aus betrachtet. Der äußeren Zufälle sind viele, die den Ablauf beeinflussen können.

Die Beziehungen des Infektes zur Anaphylaxie sind auch experimentell noch zu wenig fundiert, als daß weittragende Schlüsse schon heute berechtigt wären. Es kommen gewiß auch, durch mannigfache Ursachen hervorgerufen, unspezifische Resistenzsteigerungen sehr wesentlich in Betracht, rein physikalische Zustandsänderungen der befallenen Gewebe usw., alles Dinge, die den Ablauf der Erkrankung zu verändern imstande sind.

Wie viel an den chirurgischen Infektionen wirklich als Äußerungen anaphylaktischer Vorgänge aufzufassen ist, wird die Zukunft lehren, jedenfalls aber wäre es meines Erachtens zu begrüßen, wenn auch die Chirurgen am Krankenbett diesen Fragen mehr Beachtung schenken würden als bisher.

Ueber die Folgezustände einseitiger totaler Resorptionsatelektase der Lunge.

Von Prof. **Leonhard Jores** in Kiel.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Die Beobachtung von zwei selteneren Fällen von Atelektase und Schrumpfung einer Lunge mit kompensatorischer Hypertrophie der anderen Lunge gibt mir Anlaß, über die Ursache dieser Veränderung und über die Folgen langdauernder Atelektase einige Bemerkungen und Schlußfolgerungen anzuknüpfen.

Fall 1. Bei einem 38jährigen Manne ergab die Sektion: Chronische rekurrierende Endokarditis der Mitralis und Trikuspidalis Dilatation und Hypertrophie des linken Vorhofes und des rechten Ventrikels; Milzschwellung, Milzinfarkt. Chronische Glomerulonephritis. Erweichungsherd in den Zentralganglien und dem weißen Marklager rechts. Embolie in der rechten Arteria cerebralis media. Erysipel des Gesichtes.

Außerdem fand sich eine Stenose und narbige Atresie des linken Bronchus, Atrophie der linken Lunge und kompensatorische Vergrößerung der rechten Lunge.

Die auf den letzten Teil der anatomischen Diagnose bezüglichen Befunde lauten: Das Zwerchfell steht rechts im 3., links im 4. Zwischenrippenraum. Nach Eröffnung der Brusthöhle liegt die rechte Lunge stark vergrößert vor und be-

deckt mit den vorderen Teilen des Ober- und Mittellappens das Mediastinum. Besonders erstreckt sich der Oberlappen der rechten Lunge weit nach links hin. Er reicht mit seinem vorderen Rande bis in die Linie der Knorpelknochengrenze der linken Rippen.

Das Herz ist ganz nach links verlagert, so als wenn es in der linken Pleurahöhle läge.

Die linke Lunge ist zunächst nicht sichtbar, sie liegt links neben der Wirbelsäule als lappenförmiges Gebilde das mit der Brustwand und mit dem Herzbeutel in fester Verbindung steht. Trachea und Ösophagus sind stark nach links verzogen. Die rechte Lunge, die mehrfach strangförmig mit der Pleura verwachsen ist, zeigt eine erhebliche Vergrößerung (größte Höhe 27 cm, größte Breite 24 cm, größte Dicke 11 cm und ein Gewicht von 800 g). Sie fühlt sich nirgends verdichtet an, die Oberfläche hat, so weit sie nicht verwachsen ist, an manchen Stellen einen etwas bräunlichen Farbton. Der Oberlappen ist nach vorne und seitlich verbreitert, so daß die obere Begrenzung des Organs fast horizontal von rechts nach links verläuft und die Lunge an ihrem oberen Rande breiter erscheint wie an der Basis. (Abb. 1.) Die Lungenspitze ist fast verloren gegangen und wird nur durch eine Einkerbung am oberen Rande der Lunge abgegrenzt. Diese Einkerbung setzt sich an der Hinterfläche in eine flache Furche fort, so daß der obere und vordere Teil des Oberlappens fast wie ein besonderer Lappen der Lunge erscheint. (Abb. 2.)

Die linke Lunge zeigt heraus präpariert und von pleuralen Verwachsungen befreit folgende Maße: Größte Ausdehnung von oben nach unten 18 cm, Breite 5 cm, Dicke 1 cm, Gewicht 60 g. Die linke Lunge läßt Ober- und Unterlappen gut erkennen, der vordere Teil des Oberlappens erscheint besonders verdünnt, als ein nur wenige Millimeter dickes plattes Gebilde. (Abb. 3.)

Kurz vor der Abgabe des Astes zum Oberlappen ist die Schleimhaut des linken Bronchus stark gerötet, mit wenig rötlich krümelig breiiger Masse bedeckt, nach deren Entfernung auf der Schleimhaut zahlreiche narbenähnliche Einziehungen sichtbar werden. Etwa 1 cm weiter abwärts ist das Lumen des Bronchus stark verengt, fast verschlossen, so daß eine feine Sonde noch eindringen kann.

Von einer weiteren Präparierung wird Abstand genommen. Die Lungen werden ohne Zerlegung in Formalin gehärtet.



Fig. 1. Rechte, hyperplasierte Lunge des Falles 1 von vorne gesehen.

Ein Querschnitt durch die gehärtete linke Lunge in der Höhe des Hilus (Abb. 3) trifft den zum Oberlappen führenden Ramus bronchialis. Dessen Lichtung ist bis auf kleine, mit zähem Schleim gefüllte Spalten durch ein weiches rötliches Gewebe verschlossen. (Abb. 3.)

Dieses Gewebe erweist sich mikroskopisch als hyperplasierte Schleimhaut. Sie besteht aus einem an Rundzellen reichen Bindegewebe,

das von zahlreichen, stark gefüllten Kapillaren durchsetzt wird. Die Rundzellen sind einkernige kleine Lymphozyten und plasmareiche einkernige Rundzellen. Auch follikelähnliche, in Haufen angeordnete Zellgruppen finden sich. Reichlich ist unter den oberflächlichsten Schichten die glatte Muskulatur vertreten. Auch Schleimdrüsen sind in normaler Zahl und Anordnung vorhanden, sie sind an manchen Stellen deutlich erweitert, mit abgeplattetem Epithel. Außerdem sind größere zystenartige Räume in der verbreiterten Schleimhaut enthalten. Diese sind mit Zylinderepithel ausgekleidet und ihr Lumen enthält ebenso wie auch die übrig gebliebene Lichtung des Bronchus zahlreiche abgestoßene Zylinderepithelien. Auf dem Epithelbelag dieser Räume folgt rundzellendurchsetztes Schleimhautgewebe. Um zu einem Verständnis dieser zystenartigen Räume zu gelangen, muß beachtet werden, daß die Schleimhaut vielfach papillenförmig nach innen vorragt, so daß zwischen zwei Papillen ziemlich tiefe Einbuchtungen liegen. Es handelt sich also bei obigen zystenartigen Lücken um Quer- und Schrägschnitte dieser Einbuchtungen.

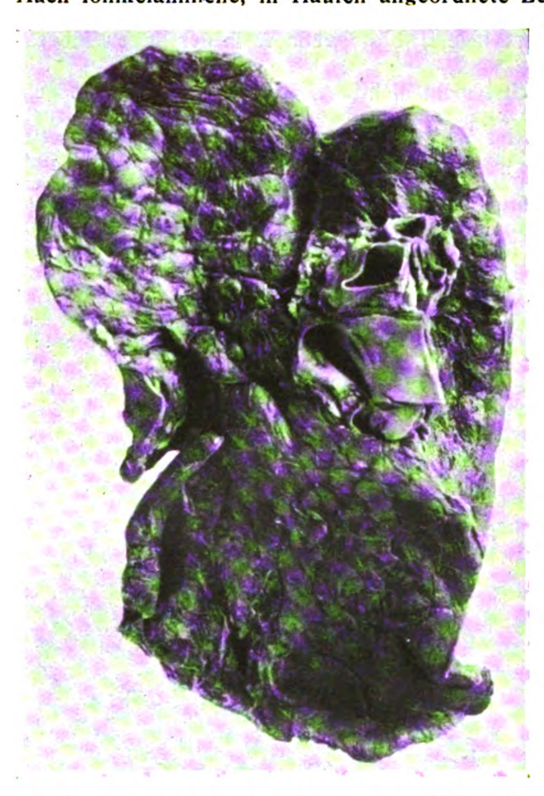


Fig. 2. Rechte, hyperplasierte Lunge des Falles 1. Hintere Fläche.

Weitere Querschnitte durch die linke Lunge in ca. 1 cm Abständen treffen den Stammbronchus in seinem weiteren Verlauf zum Unterlappen und zwar im ganzen auf eine Strecke von 3—4 cm Länge und zeigen ihn bis zur Auflösung in kleinere Äste völlig durch ein mehr helleres Gewebe verschlossen.

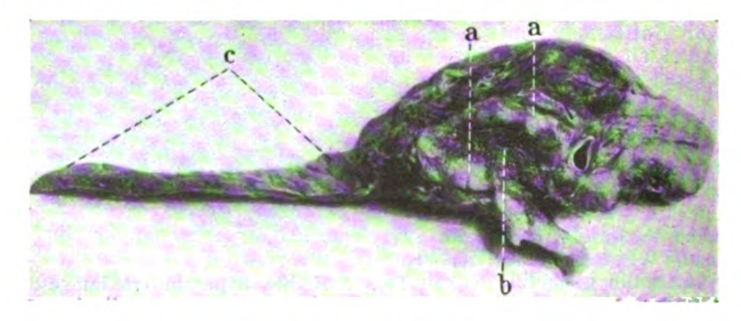


Fig. 3. Querschnitt durch den Oberlappen der linken, atrophischen Lunge des Falles 1. *a* Bronchialknorpel. *b* Durch Schleimhauthyperplasie verschlossene Lichtung des Bronchus. *c* Atrophischer vorderer Teil des Oberlappens.

Dies bestätigt sich auch mikroskopisch. Das den Bronchus ausfüllende Gewebe ist größtenteils ein kernarmes derbes

Bindegewebe vom Charakter des Narbengewebes. Es enthält nur wenig Gefäße. In den Randpartien des fibrösen Gewebes und in seiner Umgebung liegen größere Gefäße, die von einem lockeren Bindegewebe und von Nerven begleitet sind. Im übrigen liegt in der Umgebung des fibrösen Gewebes Fettgewebe. Von einer Bronchialwand findet sich in den mehr abwärts gelegenen Abschnitten des makroskopisch verschlossen erscheinenden Bronchialabschnittes nichts mehr außer dem Knorpel. Das Fettgewebe, die größeren Gefäße und Nerven stehen mit den peribronchial gelegenen Geweben gleicher Art in Verbindung.

Um die großen Bronchien und Gefäße zeigt sich makroskopisch reichlich Bindegewebe und Fettgewebe, dann folgt die Lage des atelektatischen Lungengewebes das hier und auf anderen Querschnitten — auch solchen durch den Unterlappen — als zähes rötliches Gewebe vorliegt, in dem die Querschnitte der Bronchien und Blutgefäße dicht stehend zutage treten.

Mikroskopisch zeigen auch die kleineren Bronchien eine reichlich starke Schicht begleitenden Bindegewebes, das gegenüber der Norm vermehrt erscheint. Es zeigt breite bündelartige faserige kollagene Grundsubstanz und Fibroplastenkerne in mäßiger Anzahl, etwa wie in normalem Bindegewebe der Kutis. Rundzelleninfiltration fehlt so gut wie ganz. In dem dünnen Lappen des vorderen Abschnittes der Lunge ist auf diese Weise eine bindegewebige, mit Gefäßen und Bronchien durchsetzte zentrale Partie vorhanden, auf welche eine periphere Lage folgt, in welcher die Struktur des Lungengewebes erhalten ist. Und zwar liegen die Alveolarsepten mehr oder weniger dicht aneinander. Die elastischen Fasern sind fast in normaler Stärke in ihnen vorhanden, auch Kapillargefäße sind nachweisbar. Die Alveolarsepten sind in diesem Abschnitt der Lunge größtenteils nicht verdickt. Doch kommen nach den zentralen bindegewebigen Abschnitten des Lungenlappens zu verdickte Alveolarsepten vor. In der Umgebung des zum Oberlappen führenden Bronchus sind Teile mit verdickten Alveolarwänden reichlicher und deutlicher vorhanden. Die Alveolen erscheinen dann klein (Abb. 4), in ihrem Lumen liegen abgestoßene Alveolarepithelien als runde protoplasmareiche Zellen. An anderen Alveolen ist ein regelmäßiger Belag von Zellen vorhanden, zuweilen von drüsenartigem Aussehen. Schließlich bleiben in der bindegewebigen Grundsubstanz kleine Lücken, die mit abgestoßenen epithelartigen Zellen ganz gefüllt sind. Es kann dann das Bild entstehen, daß kleine Epithelhaufen im Bindegewebe eingeschlossen zu sein scheinen.

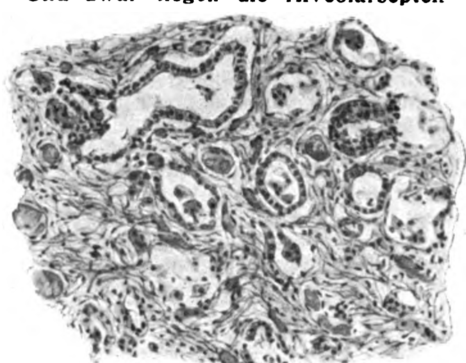


Fig. 4. Schnitt aus dem Unterlappen der linken atrophischen Lunge. Verkleinerte Alveolen in hyperplasiertem Bindegewebe.

Im Unterlappen ist völlig erhaltenes alveoläres Lungengewebe nur noch an wenigen Stellen vorhanden. Meist finden sich Stellen mit kleinen Alveolarräumen und verdickten Alveolarwänden. Das Epithel verhält sich in diesen wie in entsprechenden Teilen des Oberlappens.

Die elastischen Elemente sind in den verdickten Alveolarwänden in der alten Form nicht mehr vorhanden. Sie fehlen ganz oder sind durch feine Elemente ersetzt. Das Bindegewebe erscheint dort, wo es in den Septen der Alveolen zunimmt, etwas kernreicher als in der Umgebung der Bronchien, ist auch mit wenigen kleinen Lymphozytenkernen durchsetzt. Im ganzen findet sich aber auch in den verbreiterten Septen, d. h. also überall eine aus lockeren kollagenen Fasern und Bündeln bestehende Grundsubstanz. Wo nur Bindegewebe ohne Alveolen vorhanden ist, findet sich stellenweise auch glatte Muskulatur, die in zahlreichen kleinen Bündeln angeordnet ist. Reichlich sind in dem Bindegewebe Gefäße verteilt und zwar in regelmäßigen Abständen und in einer Verlaufsrichtung, welche den Pulmonalarterien und Venen entspricht.

Die Arterien der linken Lunge erscheinen dickwandig und zwar durch eine stark entwickelte Längsmuskelschicht nach innen von der Ringmuskulatur. Die Schicht ist gegen die Ringmuskulatur von einer elastischen Lamelle begrenzt. Nach innen ist als Begrenzung des Lumens resp. des in den Präparaten nicht mehr erkennbaren Endothels, manchmal eine zweite elastische Membran gebildet, die aber auch fehlen kann. Außerdem liegen feinere, netzförmig angeordnete elastische Elemente zwischen den Muskeln der Längsschicht. Die Erscheinung kommt an den größeren und mittleren Pulmonalarterienästen vor, nicht an den kleineren. An den größeren Arterien finden sich aber vereinzelt auch noch andere Veränderungen, nämlich sogenannte isolierte Verkalkung der Membrana elastica interna meist mit bindegewebiger Verdickung der Intima kombiniert und Verkalkung der Media. Die Venen haben meist geringe, vereinzelt auch stärkere bindegewebig-elastische Intimaverdickung.

Die histologische Untersuchung der rechten Lunge ergab die Anzeichen der Stauungslunge. Außer reicher Ablagerung von Blutpigment, findet sich eine geringe interstitielle Wucherung, namentlich in der Umgebung von haufenförmig gelagerten, pigmenthaltigen Zellen. Auch geringe Verdickung der Alveolarwände und kleinzellige Infiltration derselben liegt vor. Eine Erweiterung der Alveolargänge konnte hier und da aber nicht überall festgestellt werden, nicht aber ein Schwund von Alveolarsepten.

Zusammenfassung des Befundes: Bei einem 38jährigen Manne, der an rekurrierender Endokarditis und deren Folgezuständen, Stauungsorgane, Milzinfarkt, Gehirnembolie gestorben ist, fand sich eine Atrophie der linken Lunge mit Pleuraverwachsungen, Verlagerung des Herzens der Trachea und des Ösophagus nach links, kompensatorische Hypertrophie der rechten Lunge. Der linke Bronchus war am Hilus der Lunge fast vollständig verlegt durch Hyperplasie der Schleimhaut, ebenso der zum Oberlappen führende Ast. Der Stammbronchus war in seinem weiteren Verlauf bindegewebig verschlossen. Die linke Lunge zeigt noch teilweise erhaltene alveoläre Struktur, teils bindegewebige Verdickung der Alveolarwände mit Verkleinerung der Alveolen und schließlichem Untergang derselben.

Meine zweite Beobachtung liegt schon weit zurück. Es handelt sich um eine 29jährige Frau, die 1911 in der Krankenanstalt Lindenburg in Cön von mir seziert wurde.

Anatomische Diagnose: Aneurysma der Aorta ascendens und des Arkus mit mehrfachen sekundären Aussackungen. Durchbruch in den Ösophagus. Durchwachsung des linken Hauptbronchus und Verschluß desselben. Atelektase der linken Lunge. Aortitis luica.

Befund: Nach Eröffnung der Brusthöhle liegt die rechte Lunge, die kaum zurückgesunken ist, bis in die Mittellinie vor, während die linke Seite vom Herzbeutel eingenommen wird. Die linke Lunge liegt hinter dem Herzbeutel in der Tiefe, sie reicht mit dem vorderen Rand bis zur vorderen Axillarlinie, unten noch tiefer. Die Thymusdrüse ist in Form eines schmalen Lappens erhalten, sie reicht vom manubrium sterni etwa 5 cm nach abwärts. Im vorderen Mediastinum einige vergrößerte Lymphdrüsen, die auf dem Durchschnitt graurote Färbung zeigen. Der Arcus aortae geht von dem stark nach hinten verlagerten Herzen etwas nach rechts oben, erreicht aber mit seinem rechten Rande auch nur gerade die Mittellinie. Dadurch wird der truncus anonymae mit der A. Carotis dextra nach links gezogen und auch die Trachea zeigt eine Abweichung nach links. Der vordere Abschnitt des Aortenbogens fühlt sich etwas fest an, seine Wand schimmert bläulich durch. Die linke Lunge ist nicht verwachsen. In der linken Pleurahöhle findet sich ca. 30 ccm bräunlich gefärbte Flüssigkeit. Rechte Lunge in ganzer Ausdehnung verwachsen, Verwachsungen leicht lösbar.

Im Herzbeutel nur geringe Menge Flüssigkeit. Herz nicht vergrößert. Peri- und Epikard glatt, glänzend. Nach Aufschneiden des Herzbeutels zeigt sich, daß die Wand der rechten Pleurahöhle bis in die Mittellinie vorgerückt ist, so daß auch das rechte Herzohr und der rechte Ventrikel erst von der Mittellinie an beginnen. 5½ cm oberhalb der Semilunarklappen beginnt eine Ausbuchtung der Aorta mit einer sehr großen Eingangsöffnung, die am aufgeschnittenen Präparat ca. 8 cm im Durchmesser beträgt. Sie reicht bis über den Abgang der linken A. subclavia noch 2 cm hinaus. Von dem Hauptsack aus gehen mehrere sekundäre Ausbuchtungen, die mit scharf begrenzten Eingangsöffnungen beginnen. Letztere haben 1—1½ cm im Durchmesser. Sie erstrecken sich zwischen Aorta und Öso-

phagus, auch zum Teil in das vordere Mediastinum. Die größten gehen beide in das hintere Mediastinum. Die Aorteninnenfläche zeigt im aszendierenden Teil nur einige buckelförmige Verdickungen, im arcus soweit die ursprüngliche Aortenwand daselbst um die großen Gefäße noch erhalten ist, zahlreiche Runzelungen und in der Aorta descendens größere flächenhafte narbige Einziehungen. Die linke Lunge ist klein, Pleura glatt und glänzend. Auf der Schnittfläche ist das Lungengewebe dunkelrot, zäh, luftleer. Die rechte Lunge ist groß, lufthaltig, entleert auf Druck schäumige Flüssigkeit. Gewebe sonst lufthaltig. Bronchialverzweigungen und Hauptbronchus leer.

Der Ösophagus hat im Anfang glatte Schleimhaut, in seinem unteren Abschnitt war er mit schwarz geronnenem Blut gefüllt und zeigt daselbst im Bereiche der Stelle, an der zwischen Ösophagus und Aorta ein sekundärer Gang des Aneurysma liegt, eine etwa erbsengroße scharfrandige Perforationsstelle aus der schwärzliches Gerinsel hervorschaut. In die Umgebung ist die Schleimhaut livid verfärbt.

In die Trachea geringe Menge blutiger Flüssigkeit. Schleimhaut diffus imbibiert. Der linke Bronchus zeigt sich dicht nach der Teilung vollständig verlegt durch ein graurötliches, 4 cm langes Gebilde, welches an das Aussehen eines Thrombus erinnert. Die Bronchialwand ist im Bereiche desselben verdünnt und mit demselben verwachsen. Das Gebilde ist schwappend und es ergibt sich, daß dasselbe die Wandung eines sekundären Aneurysmasackes und zwar des zweiten in das hintere Mediastinum reichenden (nicht desselben, das den Ösophagus perforiert hat) darstellt. Hinter dieser Stelle ist das Lumen des Bronchus mit gallertigem Schleim gefüllt und auch alle Bronchialverzweigungen der linken Lunge enthalten diesen Schleim. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stückchen aus dem Oberlappen und aus dem Unterlappen entnommen, die einen im wesentlichen übereinstimmenden Befund zeigten. An einigen Stellen ist die alveoläre Struktur noch gut zu erkennen, die Alveolen sind an solchen Stellen mit einer homogenen geronnenen Masse gefüllt (Ödem), in die einige runde protoplasmareiche Zellen (Alveolarepithelien) eingeschlossen sind. Im allgemeinen aber scheint ein gleichmäßiges, mit Gefäßen durchsetztes Bindegewebe vorzuliegen, in dem man aber spaltenförmige Lücken als die ehemaligen Alveolen erkennen kann. In den Spalten liegen runde protoplasmatische Zellen, bald spärlich, bald etwas reichlicher. Die Zellen enthalten häufig Kohlepigment. Es kommen auch Stellen vor, in denen die Lücken klein, schlecht erkennbar sind. Aber sie scheinen bei genauer Beobachtung nirgends zu fehlen. Wo die den ehemaligen Alveolen entsprechenden Lücken eng und klein sind, sind die zwischen ihnen liegenden Septen erheblich verbreitert. Sie enthalten nur wenig längliche Kerne und kollagene Grundsubstanz. Die elastischen Fasern sind erhalten, wenn auch nicht in voller Zahl und Stärke. Besonders in den verdickten Alveolensepten sind sie nur schwach gefärbt und stückweise an den Randpartien der Septen vorhanden. Die Bronchien sind stark mit abgestoßenen Epithelien gefüllt, sie zeigen ebenso wie die Gefäße bezüglich ihrer Wandstruktur nichts Bemerkenswertes.

Zusammenfassung. Im vorliegenden Falle ist der Anlaß zur totalen Atelektase der linken Lunge eigenartig und selten, nämlich Durchbruch eines aus mehreren Abteilungen bestehenden Aortenaneurysmas in den linken Bronchus mit Verschluß des Lumens. Erhebliche Verkleinerung der linken Lunge, Verlagerung des Herzens und anderer thorakaler Organabschnitte nach links.

Mikroskopisch ist eine Verbreiterung der Alveolarsepten meist aber nicht ausschließlich vorhanden und mit einer Verkleinerung der Alveolarräume verbunden. Daß eine kompensatorische Hyperplasie der rechten Lunge bestanden hat, ist zwar in meinen Aufzeichnungen nicht ausdrücklich erwähnt, aber meiner Erinnerung nach sicher anzunehmen.

An die beiden Beobachtungen lassen sich drei Fragen anknüpfen, deren erste nach der Ursache einseitiger erworbener Atrophie der Lunge lautet. Schuchardt hat bereits eine zweckmäßige Ordnung der Fälle von einseitiger Lungenschrumpfung getroffen. Er unterscheidet

1. primäre Mißbildung einer Lunge (Fälle von Meckel, Röderer, Häberlein, Bell, Pozzi, Gruber, Münchmeyer, erster Fall);

2. durch fötale Erkrankung einer Lunge bewirkte Atrophie des ursprünglichen wohlangelegten Organs (Fall von Ponfick);

3. sekundäre erworbene Atrophie.

Als Zeichen, daß es sich nicht um Lungenmißbildung oder um fötal erworbene Atelektase handelt, kann außer etwaigen anamnestischen verwertbaren Angaben gelten, daß in der atrophischen Lunge solcher Fälle Kohlenpigment festgestellt wurde (Schuchardt). Dies war auch in meinem ersten Fall zutreffend. Allerdings war schwarzes Pigment nur im Oberlappen und zwar auch schon makroskopisch erkennbar vorhanden. Im Unterlappen kam es in den untersuchten Schnittchen nicht zu Gesicht. In den bronchialen Lymphknoten der linken (atrophischen) Lunge war es reichlich. Außerdem spricht für erworbene Atrophie, wie auch Schuchardt ausführt, daß in der geschrumpften Lunge der Bronchialbaum in einer Größe vorhanden ist, die dem der Erwachsenen entspricht.

Nach diesen Gesichtspunkten kann man zu den Fällen von erworbener einseitiger Lungenatelektase und Lungenatrophie folgende Beobachtungen aus der Literatur rechnen: Ratjen[1]), Recklinghausen[2]), Schuchardt[3]), Coats[4]), Franckes[5]) zweiter Fall, Sieveking[6]), Franz Wolff[7]), Chiari[8]), Askanazy[9]).

In den Fällen Recklinghausen, Coats, Askanazy gestatten die Untersuchungsergebnisse keine Schlüsse auf die Entstehung der Lungenatrophie. Im Falle Wolff liegt die Ursache klar, denn es war nach der Anamnese 40 Jahre vor dem Tode der 58jährigen Frau eine Lungenentzündung vorhergegangen und mikroskopisch ließen sich außer atelektatischen Stellen solche Veränderungen nachweisen, die als Ausfüllung der Lungenalveolen mit Bindegewebe wie bei der Karnifikation zu deuten waren.

Schuchardt nimmt mit Wahrscheinlichkeit Bronchitis und Bronchiolitis als Ursache der Lungenatrophie in seinem Falle an, doch wurden die Bronchien, weil das Präparat erhalten bleiben sollte, nicht näher untersucht. Auch Chiari scheint auf die Frage nach den Ursachen der Atrophie kein besonderes Gewicht gelegt zu haben, er nimmt Pleuritis und Bronchitis als Ursache an.

Die Bronchien waren in den bisherigen Fällen, soweit sie untersucht wurden, durchgängig, demgegenüber steht eine zweite Gruppe von Fällen, in denen eine Resorptionsatelektase nach Bronchialverschluß der Grund der Lungenatrophie war. In meinem zweiten Falle lag diese Ursache klar zutage, da ein Verschluß des linken Bronchus durch einen perforierenden Aneurysmasack festgestellt werden konnte.

---

1) Mitteilung eines angeborenen Lungenfehlers, Virch. Arch. 1867, 38, S. 172.

2) Bei Schuchhardt.

3) Hochgradige Atrophie (inveterierte Atelektase) der linken Lunge mit kompensatorischer Hypertrophie der rechten. Virch. Arch. 1885, 101, S. 71.

4) cit. nach Schuchardt.

5) Über Lungenschrumpfung aus der ersten Lebenszeit. D. Arch. f. klin. Med. 1894, 52, S. 125.

6) Über angeborene und in früher Kindheit erworbene Defektbildung der Lunge. Münch. med. Woch. 1894, S. 124.

7) Über Atrophie und kompensatorische Hypertrophie d. Lungen, Inaug.-Diss. Greifswald 1902.

8) Vikariierende Lungenhyperplasie. Verh. d. d. path. Ges., 1914, 17, S. 324.

9) Diskussionsbemerkung zum Vortr. Chiari.

Bindegewebiger Verschluß des Haupt- oder Stammbronchus war in meinem ersten Falle vorhanden, außerdem in demjenigen von Ratjen. Hier lag der Verschluß in dem außerhalb der Lunge gelegenen Bronchus. Es wurde eine mikroskopische Untersuchung nicht angestellt. Im Falle Francke war der linke Hauptbronchus am Hilus stark (auf ein Lumen von 4 mm) durch Narben verengt. In Sievekings Beobachtung zeigte der linke Hauptbronchus 3 cm nach der Bifurkation eine trichterförmige Verengung, die nur für eine Haarsonde durchgängig war. Es fragt sich auch für die Fälle Francke und Sieveking, ob sie bezüglich des Verhaltens der Bronchien genügend eingehend untersucht worden sind. Denn auch in meinem Fall 1 war der erste makroskopisch aufzunehmende Befund der, daß eine narbige Veränderung im Bronchus zu bestehen schien, die an syphilitische Narben denken ließ, während die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Stenose durch eine eigenartige Hyperplasie der Schleimhaut verursacht wurde, die sich oberhalb der eigentlichen fibrösen Verschlußstelle gebildet hatte. Daher wird man nicht zuviel Gewicht darauf legen dürfen, daß Francke und Sieveking für ihre Fälle Syphilis annehmen.

Ich glaube vermuten zu können, daß außer dem Fall Ratjen auch die Fälle Francke und Sieveking bezüglich der Ursache der Lungenatrophie mit meinem Fall 1 gleicher Art waren, daß aber eine nähere Untersuchung dieser Art von Bronchialverschluß bisher noch nicht durchgeführt worden ist.

Aus dem von mir erhobenen Befunde hebe ich hervor, daß das Gewebe an der eigentlichen Verschlußstelle durchaus den Charakter eines Narbengewebes hatte, daß von der Bronchialwand nicht viel erhalten war, so daß der Raum zwischen den Bronchialknorpeln ausgefüllt war durch das Verschlußgebinde, wozu noch Fettgewebe mit Gefäßen und Nerven kam, das hauptsächlich die peripheren Abschnitte des Verschlußgewebes bildete und offenbar vom peribronchialen Gewebe aus eingewuchert war. Da für Fremdkörperwirkung nicht der geringste Anhalt zu finden war, liegt es wohl am nächsten, die Veränderung als Bronchitis obliterans zu deuten und anzunehmen, daß in sehr seltenen Fällen eine auf den Haupt- und Stammbronchus und die größere Verzweigung beschränkter Prozeß vorkommt, wie wir ihn für die kleineren Bronchialverzweigungen als Bronchitis oder Bronchiolitis obliterans kennen. Mit dieser Annahme stimmt überein, daß in der Anamnese meines Falles 1 eine Erkrankung der linken Lunge verzeichnet ist, die 17 Jahre vor dem Tode bestanden und 13 Wochen gedauert hat. Die Erkrankung wird in der Krankengeschichte als Pneumonie bezeichnet. Es kommt nun zwar die Bronchitis obliterans kleiner Bronchien zusammen mit chronischer Pneumonie vor, wie besonders Hart[10]) hervorgehoben hat, und daher wäre auch die Möglichkeit einer Obliteration größerer Bronchien im Verlaufe einer Pneumonie nicht von der Hand zu weisen. Aber es fehlen in der Lunge unseres Falles die Anzeichen einer chronischen Pneumonie, die nach Analogie des Falles Wolff erwartet werden dürften. Da es natürlich nicht sicher ist, daß die vorausgegangene Erkrankung eine Pneumonie war und da wir wissen, daß eine selbständige Bronchitis obliterans in kleinen Bronchien vorkommt, so scheint es mir berechtigt, anzunehmen,

[10]) Über die bronchitischen und postpneumonischen Obliterationsprozesse in den Lungen, Virch. Arch. 1908, 193, S. 488.

daß, wenn auch selten, eine selbständige Bronchitis obliterans in den großen Bronchien sich abspielen kann.

Über die näheren Ursachen einer solchen Bronchitis sich auszulassen, würde nur zu Vermutungen führen. Es liegt ein völlig abgelaufener Prozeß vor, dem man seinen Ursprung nicht ansehen kann. Nur auf die Frage eines syphilitischen Ursprungs möchte ich in diesem Zusammenhang noch einmal zurückkommen. Da Schmorl[11]) gezeigt hat, daß obliterierende Entzündung in kleinen Bronchien syphilitischer Natur sein kann, sei erwähnt, daß in meinem Falle nicht nur im Sektionsergebnis Anhaltspunkte für Syphilis fehlten, sondern auch die Wassermannsche Reaktion intra vitam negativ ausgefallen war und der Patient geschlechtliche Infektion negiert hatte. Eigentümlich und bisher nicht erklärbar ist, daß alle Fälle von sekundärer, erworbener totaler Atrophie die linke Lunge betrafen.

Die zweite Frage, die ich an meine Beobachtungen anknüpfen möchte, ist die nach den Endausgängen der Atelektase. Die Lehrbücher sagen, daß bei länger bestehender Atelektase die Alveolarepithelien zugrunde gehen und die Alveolarwände miteinander verwachsen. Im Zwischengewebe soll dann Bindegewebswucherung eintreten, die schließlich zu schwieliger Induration führt. Heller[12]) und sein Schüler Feustell[13]) haben die Lehre aufgestellt, daß aus luftleeren Herden, insbesondere der fötalen Atelektase, Bronchiektasen hervorgehen können, indem das Alveorlargewebe verödet, die Bronchien aber weiter wachsen und sich erweitern sollen. Auch andere Beobachter (Lit. b. Lotmar[14]) sind für den Zusammenhang von Bronchiektase mit Atelektase eingetreten. Bemerkenswert ist, daß Heller in den Herden und zwar subpleural gelegen, Andeutungen von Lungenalveolen fand, die er folgendermaßen beschreibt: „Es sind kleine Räume, ganz mit unregelmäßig geformten Epithelien erfüllt, welche meist einkernig, bisweilen mehrkernig sind, ja hier und da als vielkernige große Protoplasmaballen auftreten". Der Befund wird von Olga Lotmar bestätigt.

Die Angaben über das Verhalten des respiratorischen Gewebes bei einseitiger erworbener Atrophie einer ganzen Lunge sind meist kurz gehalten und nicht übereinstimmend. Schuchardt findet in dem atrophischen Lungengewebe die Alveolen klein und verzerrt, mit kleinen Rundzellen oder größeren epitheloiden Zellen angefüllt. In ihnen war durch Leiminjektion das Kapillarnetz darstellbar. An den den Bronchien unmittelbar angrenzenden Teilen zeigte sich ein dichtes Bindegewebe mit mehr oder weniger reichlichen Rundzellen durchsetzt. In ihm liegen öfters Komplexe unregelmäßig gespalteter Hohlräume, durch dünne Septen getrennt, ohne Epithel. Sie werden als Gefäße angesprochen.

Francke beschreibt eine bindegewebige Grundlage, die subpleural kernarm ist, dabei sehr gefäßreich und vielfach Bündel glatter Muskulatur eingeschlossen enthält. Zentralwärts wird das Bindegewebe lockerer, geht allmählich in kernreiche Grundsubstanz, schließlich in Granulationsgewebe über, auf das in ziemlich schroffem Übergang

---

11) Diskussionsbemerkung z. Vortr. Koch. Verh. d. d. path. Ges., 1907, 11, S. 281.

12) Die Schicksale atelektastischer Lungenabschnitte. D. Arch. f. klin. Med., 1885, 36, S. 189.

13) Über die späteren Schicksale der Atelektase. Inaug.-Diss., Kiel, 1883.

14) Ein Beitrag zur Kenntnis und Schicksale der fötalen Atelektase. Virch. Arch. 1908, 191, S. 28.

nekrotisches Bindegewebe folgt. „An einigen Stellen, sagt Francke, macht die Anordnung der Gefäße und die zwischen diesen gelagerten Muskelbündel den Eindruck, als sei das Gewebe zwischen den Gefäßen durch eine Aneinanderlegung der ursprünglich ausgebildeten Gefäßwände entstanden.“ Francke fand nirgends alveoläre Bildung, Epithelien oder Knorpelbildung.

Sieveking gibt an, daß das luftleere Gewebe aus kernreichen fibrösen Bindegewebszügen bestand, in denen zahlreiche Lymphgänge und Blutgefäßkapillaren sichtbar waren. Er erwähnt Verdickung der Wandung kleiner Arterien, besonders ihrer Media. Die Gefäße zeigten Amyloidreaktion. In dem Bindegewebe unregelmäßig zerstreut fanden sich Hohlräume von hohem Zylinderepithel ausgekleidet.

Wolff konnte in der atrophischen Lunge mittels Elasticafärbung erkennen, daß das scheinbar zusammenliegende Bindegewebe elastische Fasern in einer den Alveolarsepten entsprechenden Anordnung enthielt; es ergab sich daraus, daß die ursprünglichen Alveolen mit fibrösem Gewebe ausgefüllt waren.

In Chiaris Fall war das Lungengewebe z. T. noch erhalten und einfach atelektatisch. Das Epithel war meist zugrunde gegangen, mitunter aber noch in Form kugeliger gequollener Zellen zu sehen. Die Septen erschienen in solchen Abschnitten nicht verdickt und reichlich mit Kapillaren versehen. Zum großen Teil aber war das noch erhaltene Lungenparenchym von Bindegewebswucherungen durchsetzt. Das Bindegewebe durchsetzte die Septen und ging allmählich in derbe kontinuierliche Schwiele über, welche sich am reichlichsten in der Nachbarschaft der erweiterten Bronchien fand und keine Alveolen mehr erkennen ließ. Elastisches Gewebe ließ sich in den Septen noch reichlich nachweisen.

Es ist bemerkenswert, daß sich sowohl in den Literaturangaben, wie auch in meinen Beobachtungen eigentlich keine Bestätigung dafür findet, daß ein Zusammenwachsen der aneinanderliegenden Alveolarsepten in der atelektatischen Lunge zustande kommt. Ich übersehe nicht auf Grund welcher Einzeluntersuchung diese Ansicht zustande gekommen ist, vielleicht sind mir diesbezügliche Literaturangaben entgangen. Auch will ich nicht die Möglichkeit einer sogenannten Kollapsinduration bestreiten, da verschiedene Bedingungen, unter denen die Atelektase entstehen kann, vielleicht auch mehrfache Folgen haben können. Jedenfalls stellt sich mir der Vorgang der Verödung des Lungenparenchyms nach Atelektase in meinen Fällen, und zwar in teilweiser Übereinstimmung mit den Ergebnissen der anderen Untersucher anders dar. Es kommt zu einer bindegewebigen Verdickung der Alveolarwände und einer Verkleinerung der Alveolarlumina. Dieselben sind schließlich nur als kleine Lücken in dem Bindegewebe vorhanden.

Die Epithelien verhalten sich verschieden; selten ist noch ein regelmäßiger Epithelbelag vorhanden, es liegen abgestoßene Zellen im Lumen, die aber verschieden aussehen können: entweder mehr einzelne Zellen, die rund und protoplasmareich sind, oder haufenförmig gelagerte Zellen, die einen atrophischen Eindruck machen. Wo hochgradig verkleinerte Alveolen vorhanden sind, erscheinen diese Zellen als kleine Epithelhaufen im Bindegewebe, wie dieses Heller beschrieben hat. Drüsenartige Räume mit hohem Zylinderepithel sah ich selten, und war nicht sicher, ob es sich nicht um erhaltene Bronchiolen handeln könne.

Die Kapillargefäße sind in den nicht oder wenig verdickten Alveolarwänden vorhanden, aber eng. Schuchardt hat sie durch Injektion dargestellt. Wo reichlich Bindegewebe sich gebildet hat, sind zum mindesten die kleinsten Pulmonalarterien und Venen erhalten, daher die schon von mehreren Untersuchern erwähnte Tatsache, daß die bindegewebigen Partien sehr gefäßreich sind. Es sei hinzugefügt, daß diese Gefäße eine Regelmäßigkeit der Anordnung und eine den Pulmonalgefäßen entsprechende Verlaufsrichtung zeigen.

Bestätigen kann ich die von Schuchardt und Chiari gemachte Erfahrung, daß das am stärksten veränderte Lungengewebe um die Bronchien und Gefäße herumgelegen ist. Das peribronchiale Bindegewebe erscheint verbreitert und daran schließt sich dasjenige Bindegewebe an, welches aus verbreiterten Septen hervorgeht. Es liegt daher die Annahme nahe, daß die allmähliche Verkleinerung der Alveolen mit einem völligen Untergang derselben endigt, so daß Bindegewebe allein zurückbleibt. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß dieses Bindegewebe den Reichtum an erhaltenen (nicht neugebildeten) Gefäßen zeigt; ferner durch die Erwägung, daß, wenn man sich die gut und die verkümmert erhaltenen Alveolen einer solchen Lunge wieder hergestellt und wieder lufthaltig denkt, die normale Masse des Lungenparenchyms nicht vorhanden sein könnte, ein Schwund von Alveolargewebe also sicher eingetreten sein muß.

Für die von anderen Untersuchern und mir wahrgenommene reichliche glatte Muskulatur in dem Bindegewebe ist eine Erklärung nicht leicht zu geben. Es handelt sich wahrscheinlich um Hyperplasie, die von der Bronchialmuskulatur ausgeht. Merkwürdig ist auch die starke Ausbildung einer muskulären Längsschicht in den Arterien der atrophischen Lunge meines Falles 1, während sie in der hypertrophischen rechten Lunge fehlte. Da diese Erscheinung in meinem Falle 2 nicht vorhanden, in der Literatur über Lungenatrophie auch nicht erwähnt ist, so muß es sich wohl um eine Besonderheit handeln, die mit der Lungenschrumpfung nicht im ursächlichen Zusammenhang steht.

Kurz erwähnt sei noch die reichliche Fettgewebsentwicklung, die sich in der atrophischen Lunge meines Falles 1 fand. Das Fettgewebe war peribronchial angeordnet, setzte sich auch in die peripheren Teile des Verschlußgewebes des Bronchus fort und fand sich auch subpleural. Subpleurales Fettgewebe kommt nach Dohrn[15]) auch unter anderen Verhältnissen vor, ist aber nach Heller nicht häufig.

Besonders hervorheben muß ich, daß das Bindegewebe, welches die Alveolarsepten verbreitert und das Lungengewebe allmählich ersetzt, kaum entzündliche Erscheinungen zeigte. In den verbreiterten Alveolarsepten kommen nicht wenige Partien vor, in denen die Fibroplastenkerne nicht vermehrt und Rundzellen nicht vorhanden waren. An anderen Stellen war ein etwas größerer Kernreichtum festzustellen und in mäßiger Zahl kleine runde Zellen bemerkbar, die den kleinen Lymphocyten entsprechen konnten. Aber selbst diese Stellen waren nicht derart, daß man sie als kleinzellig infiltriert, sicher nicht als Granulationsgewebe bezeichnen konnte. Überall zeigt das Bindegewebe die kollagene mit van

---

[15]) Über Fettgewebsentwicklung an und in der Lunge. Virch. Arch., 1911, 206, S. 163.

G i e s o n rot färbbare Substanz mehr oder weniger locker in Bündeln und Fasern angeordnet.

Es tritt jedenfalls entzündliche Bindegewebsneubildung zum mindesten nicht in den Vordergrund und bedingt nicht allein den Charakter des Prozesses. Es fehlt die Kapillarneubildung und es ergibt sich kein Narbengewebe.

Ähnliche nicht entzündliche Hyperplasien des Bindegewebes kommen ja auch in anderen Organen vor, in der Niere und in der Leber, und sind auch hier nicht ganz frei von auftretenden Rundzellen. Nur scheint mir die nichtentzündliche Hyperplasie des Bindegewebes in der atelektatischen Lunge reichlicher, als man sie in anderen Organen sieht. Hält man sich den ganzen Befund vor Augen, so scheint es mir nicht möglich, das Wesentliche in einer interstitiellen Entzündung des Bindegewebes zu sehen, sondern es ist der Prozeß aufzufassen als eine Inaktivitätsatrophie des Lungenparenchyms mit Hyperplasie des Bindegewebes, die letztere ist im Wesentlichen Vakatwucherung mit geringer sekundärer, produktiver Entzündung.

So ergibt sich auch ein erheblicher Unterschied gegenüber den bindegewebigen Organisationsvorgängen bei der chronischen Pneumonie. Auch durch die sog. Carnifikation kann, wie der Fall W o l f f beweist, eine geschrumpfte Lunge zustande kommen, die von einer kompensatorischen Hyperplasie der anderen Lunge begleitet sein kann.

Es würde also auf Grund dieser Erörterungen möglich sein, Lungenschrumpfungen, die aus Pneumonie hervorgehen, und solche, die aus Atelektasen hervorgehen, nach dem histologischen Befund zu trennen. Aber da Obliterationsprozesse auf Grund einer Pneumonie und Bronchiolitis obliterans auch wieder Grund für atelektatische Stellen abgeben können, z. B. wahrscheinlich auch mit Obliteration der großen Bronchien zusammen vorkommen können, so wird zu erwarten sein, daß die Vorgänge, die zur Lungenschrumpfung führen, sich nicht immer rein nach der einen oder anderen Form abspielen.

Über die letzte Frage, die sich an meine Beobachtung anknüpft, nämlich die nach der Hypertrophie oder kompensatorischen Hyperplasie des Lungengewebes, kann ich mich kurz fassen, da ich hierzu nichts Neues beizutragen vermag. Daß es eine echte kompensatorische Hypertrophie einer Lunge nach Funktionsausschaltung der anderen gibt, haben frühere Beobachter (v. R e c k l i n g h a u s e n , S c h u c h a r d t), schon aus Fällen einseitiger Lungenschrumpfung erschlossen. Auch weisen sie darauf hin, daß die Lungenhypertrophie ohne Emphysem einhergeht, was auch in meinem Falle zutraf.

Daß eine Neubildung und nicht nur eine Erweiterung von Lungenparenchym stattgefunden hat, geht besonders aus dem Verhalten des Oberlappens hervor. Seine erhebliche Vergrößerung, die Art, wie er mit seinen vorderen Abschnitten nach der anderen Seite hin über die Mittellinie hinaus vorgeschoben scheint, sind in allen einschlägigen Fällen übereinstimmend beschrieben worden. Insbesondere hat man auf die Form des Oberlappens verwiesen. Diese scheint in der Tat charakteristisch, insbesondere auch durch eine Einkerbung am oberen Rande und die davon ausgehende Furche, die eine lappenähnliche Abgrenzung des hyperplasierten Teiles bewirkt. Die Einkerbung ist von v. R e c k l i n g h a u s e n etwas eingehender beachtet, sonst nur flüchtig erwähnt worden.

Die belangreichste Frage, nämlich die, wie die Neubildung von Lungenparenchym im einzelnen vor sich geht, kann vorläufig nicht einmal in Angriff genommen, geschweige denn beantwortet werden. Histologische Schnitte aus den hyperplasierten Teilen zeigen normale Lungenstruktur und die Bemühungen auf experimentellem Wege Aufschluß über die Hypertrophie der Lunge zu bekommen, (Haasler[16]), Hellin[17]), Da Fano[18]) haben in bezug auf die Einzelvorgänge des Wachstums keine Aufschlüsse gebracht. Es wird wohl besonderer Methoden bedürfen, um hierin weiter zu kommen.

Zur vergleichenden Pathologie der Niere.

IV.*)

Über perirenale Zystenbildung: Die Nierenkapselzyste des Schweines.

Von Prof. E. Joest.

(Aus dem Patholog. Institut der Tierärztlichen Hochschule in Dresden.)

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Minkowski hat im Jahre 1906 beim Menschen unter dem Namen „perirenale Hydronephrose" eine eigenartige Zystenbildung beschrieben, die dadurch gekennzeichnet ist, daß rings um die Niere, und zwar ohne Verbindung mit den Harnwegen und benachbarten Organen sowie umschlossen von der Fettkapsel, eine erhebliche Ansammlung klarer, leicht gelblich gefärbter Flüssigkeit auftritt. Später hat Schmey beim Schwein ganz ähnliche Fälle beobachtet. Die Veränderung trat bei Mensch und Tier entsprechend auf. Ein Unterschied bestand nach den beiden Forschern jedoch darin, daß sich die Flüssigkeitsansammlung in Minkowskis Fall unter der fibrösen Kapsel der Niere, in Schmeys Fällen dagegen außerhalb von dieser befunden haben soll. Die Frage, ob es sich um die gleiche Veränderung handelte, blieb in Anbetracht dieses Unterschiedes trotz aller übrigen Analogien offen.

Ich möchte hier zwei Fälle offenbar derselben Veränderung vorführen, deren Untersuchung in bezug auf die Lokalisation der Flüssigkeitsansammlung in Hinsicht auf die fibröse Kapsel einwandfreiere Ergebnisse geliefert hat, als sie in den vorerwähnten Fällen vorliegen, und die deshalb vielleicht zur Klärung der Pathogenese dieser auffälligen Zystenbildung beitragen können.

Fall 1. Vom Dresdner Schlachthof erhielt das Institut beide Nieren eines etwa 2 Jahre alten Schweines (Sau), das notgeschlachtet vom Viehhof in die Sanitätsanstalt eingeliefert worden war. Über die Krankheitserscheinungen, die

---

16) Über kompensatorische Hypertrophie der Lunge. Virch. Arch., 1892, 128, S. 527.

17) Die Folgen der Lungenexstirpation. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakologie 1906, 55.

18) Beitrag zur Frage der kompensatorischen Lungenhypertrophie. Virch. Arch., Bd. 207, S. 161.

*) Die ersten drei Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Niere (I. Über die pathologische Anatomie der Hydronephrose des Schweines, II. Über die akute interstitielle Herdnephritis des Schweines, III. Über Nierenzysten beim Schwein) sind in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 8, 9 und 10, erschienen.

zu der Notschlachtung Anlaß gaben, ist nichts bekannt. Nach dem Bericht der Sanitätsanstalt handelte es sich um ein großes Tier in geringem Ernährungszustand, das einen 15 cm langen Rektumprolaps mit beginnender Schleimhautnekrose aufwies. Anstelle der linken Niere fand sich, umgeben vom Nierenfettgewebe, eine gewaltige Zyste, während die rechte Niere keine derartige Veränderung aufwies. Außer den im Nachstehenden zu beschreibenden Veränderungen der Nieren erwiesen sich beide Ovarien in kinderfaustgroße Kystome umgewandelt (ein Befund, der beim Schwein nicht selten ist). Das Fleisch zeigte bei der 24 Stunden nach der Schlachtung vorgenommenen Kochprobe ziemlich erheblichen Harngeruch und -geschmack.

Die im Pathologischen Institut vorgenommene Untersuchung der Nieren ergab folgendes:

Makroskopischer Befund: Von der anstelle der linken Niere angetroffenen Zyste läßt sich die nur mäßig fettreiche Capsula adiposa leicht ablösen. Die Zyste stellt ein dünnwandiges, mit Flüssigkeit prall gefülltes, großes, längliches, etwas abgeplattetes Gebilde von 45 cm Länge, 27 cm Breite und 11—15 cm Dicke dar (Fig. 1). Ihr Gewicht beträgt (mit Niere) 9 kg. Sie ist mit klarer, leicht gelblich gefärbter, geruchloser Flüssigkeit gefüllt, die keine Gerinnsel aufweist und deren Menge 8,2 Liter beträgt. Die stark gespannte Zystenwand erscheint nach dem Abziehen der Fettkapsel an ihrer Oberfläche, wie auch an ihrer Innenfläche, glatt, dünn und durchscheinend. Blutungen oder Pigmentierungen fehlen in ihr. Von der Zystenflüssigkeit bespült und im Gebiete des Hilus an der Zystenwand befestigt, sonst mit ihr aber in keiner Verbindung stehend, schwimmt die Niere in der Zyste (Fig. 1). Sie liegt somit in der Zyste, ähnlich wie der Fetus in der Amnionflüssigkeit. Frei zutage, d. h. nicht von Zystenflüssigkeit bespült, also extrazystär, liegt von der Niere am Hilus nur ein im Maximum 1,5 cm breiter halbmondförmiger Bezirk der Nierenoberfläche, der den Hilus mitinbegreift (Fig. 1). Der aus letzterem entspringende Ureter befindet sich somit völlig außerhalb der Zyste. Die mächtige dünnwandige Zyste mit der klaren Flüssigkeit und der bei Bewegungen in dieser hin und her flottierenden Niere gewährt einen eigenartigen Anblick. Die Flüssigkeit besitzt, wie ihre Untersuchung in der Chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes unserer Hochschule ergab, einen Eiweißgehalt von 0,82 Prozent; spezifische Harnbestandteile (Harnstoff und Harnsäure) lassen sich in ihr nicht nachweisen.

Die der Zyste entnommene linke Niere erweist sich (der Größe des Tieres entsprechend) von etwa normalen Ausmaßen. Ihre Form zeigt eine geringe Abweichung vom Normalen nur insofern, als ihr Querdurchmesser in der Mitte (dem Hilus gegenüber) etwas größer ist als in der Nähe der Pole. Ihre intrazystäre Oberfläche zeigt das Parenchym der Rinde nicht freiliegend, sondern ist mit einer dünnen grauweißlichen kapselartigen Schicht bedeckt, die von der Zystenflüssigkeit bespült wird. Diese Schicht geht am Rande des oben erwähnten extrazystären halbmondförmigen Bezirkes im Bereiche des Hilus unter spitzem Winkel in die Zystenwand (Umschlagstelle) über. Diese, die intrazystäre Nierenoberfläche unmittelbar bedeckende Schicht läßt sich kaum abziehen. Die Nierenoberfläche erscheint blaßbraun. Ein medianer Längsschnitt durch das Organ zeigt die Schichtung des Parenchyms mäßig deutlich ausgeprägt. Im Nierengewebe sind zystische Veränderungen nicht anzutreffen. Nierenbecken und Ureterwand sind bindegewebig verdickt. Ihr Lumen steht mit dem der Zyste in keinerlei Verbindung.

Die rechte Niere ist um ein Geringes größer als die linke. Ihre Fettkapsel weist nichts Bemerkenswertes auf. Ihre Oberfläche ist leicht granuliert, die Capsula fibrosa etwas verdickt; letztere läßt sich schwerer als normal abziehen. Die Niere erscheint nicht braunrot, sondern fast grauweiß. Die Konsistenz ist derber als normal. Die Schnittfläche zeigt die Schichten etwas verwischt; sie läßt namentlich im Gebiete der Rinde eine grauweißliche Färbung erkennen. Nierenbecken und Ureter bieten nichts Besonderes dar.

Histologische Untersuchung: Von der linken Niere wurden Teilstücke verschiedener Stellen der Zystenwand, vor allem aber der Umschlagstelle der Zystenwand am Rande des freien halbmondförmigen Bezirkes der Nierenoberfläche am Hilus untersucht. Ebenso gelangten mehrere Stellen des Parenchyms der linken Niere unter besonderer Berücksichtigung der Nierenoberfläche zur histologischen Prüfung.

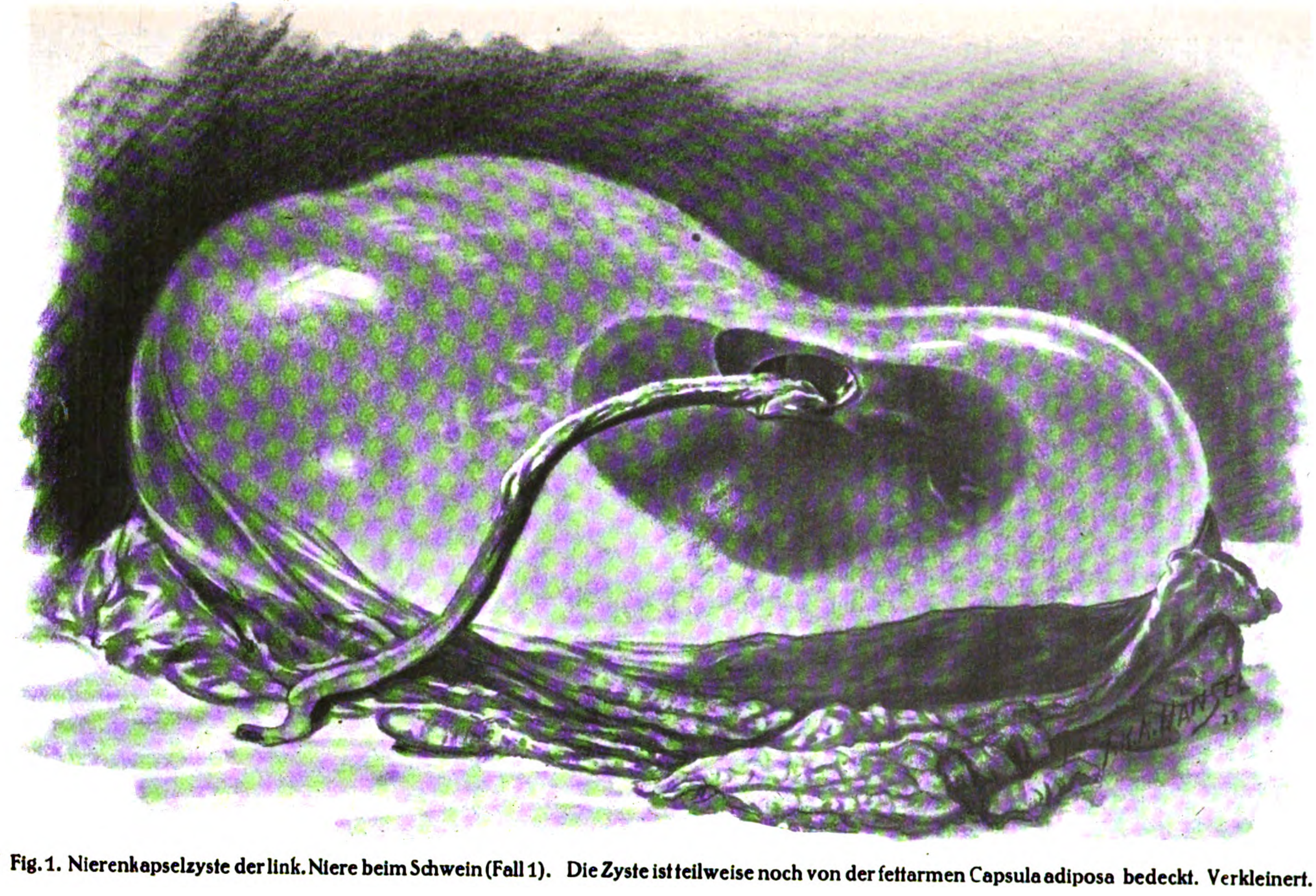


Fig. 1. Nierenkapselzyste der link. Niere beim Schwein (Fall 1). Die Zyste ist teilweise noch von der fettarmen Capsula adiposa bedeckt. Verkleinert.

Die Zystenwand besteht aus straffem, ziemlich kernarmem Bindegewebe, dessen Fibrillenbündel einander parallel und leicht wellig verlaufen und das keine elastischen Fasern einschließt. Eine besondere, kontinuierliche Auskleidung der Zyste ist im allgemeinen nicht nachweisbar, jedoch lassen sich stellenweise kurze Strecken in einschichtiger Lage endothelähnliche Zellen feststellen. Blutgefäße enthält die Zystenwand nur spärlich; Blutungen, Blutungsreste oder hämatogene Pigmentierungen fehlen. Ebenso werden irgendwelche entzündliche Erscheinungen im Gebiete der fibrösen Kapsel bzw. der Zystenwandungen vermißt.

An der von der Zystenflüssigkeit bespülten Nierenoberfläche liegt das Rindenparenchym nicht frei, sondern es ist, wie gesagt, von einer dünnen Schicht bedeckt, die aus fibrillärem Bindegewebe besteht und somit der Capsula fibrosa entspricht. Nur erscheint sie etwas schwächer als die normale fibröse Nierenkapsel. Diese die Oberfläche des Nierenparenchyms unmittelbar bedeckende Bindegewebsschicht verhält sich letzterem gegenüber wie die Capsula fibrosa normaler Schweinenieren. Im übrigen gilt von ihrer histologischen Beschaffenheit dasjenige, was in Hinsicht auf die äußere Zystenwand bereits erwähnt wurde.

Von besonderem Interesse ist die vorerwähnte Umschlagstelle in der Nähe des Nierenhilus, d. h. der Übergang des extrazystären Teiles der Nierenoberfläche in den intrazystären Teil (Figg. 2 u. 3). Die fibröse Kapsel des frei zutage liegenden halbmondförmigen extrazystären Bezirkes der Nierenoberfläche am Hilus setzt sich hier in ihren äußeren Schichten kontinuierlich in die Zystenwand fort. Letztere ist aber dicker als die fibröse Kapsel des extrazystären Teiles der Nierenoberfläche. Dies erklärt sich daraus, daß die den intrazystären Abschnitt der Nierenoberfläche bedeckende Bindegewebsschicht sich an dieser Stelle auf die Zystenwand umschlägt und deren innerste Schicht verstärkt. Man kann die Verhältnisse der Umschlagstelle auch so kennzeichnen, daß man sagt: Die fibröse Kapsel des frei zutage liegenden, extrazystären Bezirkes der Nierenoberfläche teilt sich an der Umschlagstelle gabelig derart, daß ihre äußere Schicht die Zystenwand bildet, ihre innere Schicht jedoch den intrazystären Teil der Nierenoberfläche überzieht. Die Spannungsverhältnisse in der Zyste haben naturgemäß bewirkt, daß dies nicht mehr an allen Punkten der Umschlagstelle so deutlich, wie dies soeben gesagt wurde, in die Erscheinung tritt. Vielmehr hat sich, wie die histologische Untersuchung verschiedener Punkte der Umschlagstelle zeigt, eine Anpassung der Stärke und des Faserverlaufes des Bindegewebes an die gegebenen Zug- und Druckverhältnisse ergeben. So macht sich hie und da in dem Winkel der Umschlagstelle, von dem aus die durch die Flüssigkeit emporgedrängte Zystenwand von der Nierenoberfläche fortstrebt, eine mehr oder weniger ausgeprägte Anhäufung von Bindegewebe bemerkbar (Fig. 3), die ihrerseits den Ursprung für die Innenschicht der Kapselwand, wie auch für die den intrazystären Teil der Nierenoberfläche bedeckende Bindegewebsschicht zu bilden scheint. Der Zugrichtung an der Umschlagstelle entsprechend, ziehen sich Bindegewebsbalken von der Konvexität der Winkelstelle auch in das benachbarte Parenchym der Nierenrinde hinein (Fig. 3), das an der Umschlagstelle, soweit der Druck der Zystenflüssigkeit reicht, eine Atrophie in Form einer Stufe aufweist (Figg. 2 u. 3). Blutungen oder Pigmentierungen sind an der Umschlagstelle nicht nachweisbar.

Das Parenchym des intrazystären Teiles der linken Niere zeigt im übrigen in der Rindenschicht eine mäßige Erweiterung der Tubuli contorti. Diese bieten sonst nichts Abnormes dar. Das interkanalikuläre Bindegewebe ist mäßig vermehrt, jedoch nicht so, daß man von einer ausgesprochenen interstitiellen Nephritis sprechen kann.

Eine chronische interstitielle Nephritis in schwerster Form besteht jedoch an der rechten Niere. In dieser ist das Bindegewebe so stark vermehrt und das Parenchym dementsprechend so erheblich vermindert, daß an vielen Stellen nur noch geringe, meist atrophische Reste von Harnkanälchen und Glomeruli übrig sind.

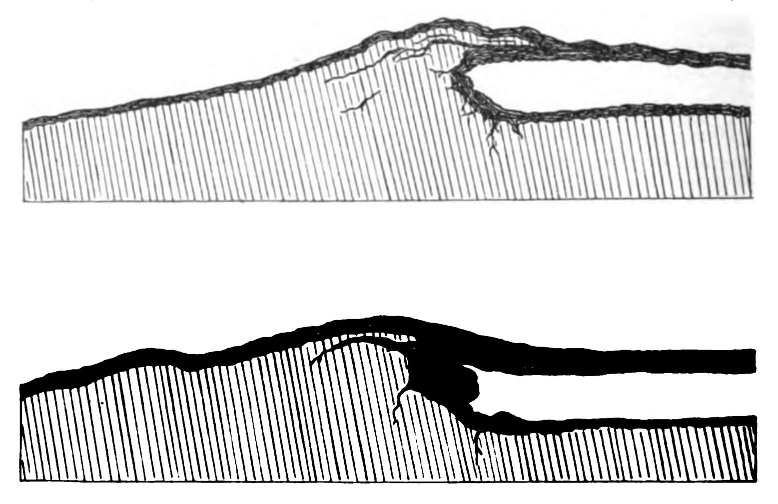
Bemerkt sei noch, daß die schwere Erkrankung des Tieres, die, wenn nicht Notschlachtung erfolgt wäre, wohl bald zum Tode geführt haben würde, als Urämie aufzufassen ist. Die Entstehung der Urämie rührt davon her, daß die rechte Niere infolge Erkrankung an einer schweren chronischen Nephritis wohl

völlig insuffizient war, und daß die linke Niere infolge ihres Einschlusses in die große Zyste und infolge des gleichzeitigen Bestehens einer leichten chronischen Nephritis in ihrer Funktion beeinträchtigt war.

Fall 2. Diesen Fall hat bereits 1902 Zietzschmann kurz beschrieben. Ich habe das in der Sammlung meines Institutes befindliche, nach Kaiserling konservierte Präparat näher untersucht und dabei besonderen Wert auch auf die seinerzeit von Zietzschmann unterlassene histologische Prüfung gelegt.

Es handelt sich um die (rechte oder linke?) Niere eines geschlachteten Schweines anscheinend mittlerer Größe.

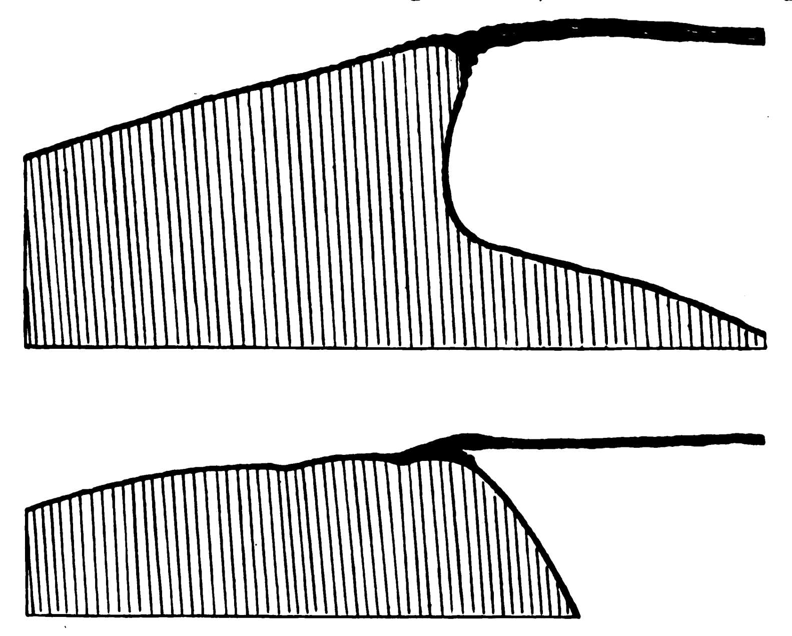
Makroskopischer Befund: Die Niere ist von einer sehr dünnwandigen länglichen Zyste umgeben, die in ihrem ganzen anatomischen und topographischen Verhalten so völlig der perirenalen Zyste des Falles 1 entspricht, daß eine besondere Erwähnung von Einzelheiten nur eine Wiederholung bedeuten würde. Nur ist der Zystensack in diesem Falle wesentlich kleiner, seine Größe beträgt nur 17×13×7 cm. Die Zystenwand ist durchscheinend, ohne Blutungen und Pigmentierungen, die Zystenflüssigkeit ist klar, und man sieht die Niere in derselben Weise in der letzteren flottieren, wie im



Figg. 2 u. 3. Schnitt durch zwei verschiedene Punkte der „Umschlagstelle" des Falles 1. Halbschematisch (Rindenparenchym schraffiert). In jedem Bilde links extrazystäre Nierenoberfläche, rechts das Grenzgebiet der Nierenkapselzyste mit parietaler und viszeraler Zystenwand. Lupenvergrößerung.

Falle 1. Auch in dem Falle 2 ist also die Niere von der Flüssigkeit umspült und ist mit der Zystenwand in der Gegend ihres Hilus dergestalt verbunden, daß dieser (mit Ureter und Gefäßen) nebst einem länglichen, etwa 7×3 cm großen Bezirk der benachbarten Nierenoberfläche nicht in die Zyste eingeschlossen ist, sondern frei zutage liegt (extrazystärer Teil der Nierenoberfläche). Außer am Hilus ist die Niere in diesem Falle aber auch an ihrem einen Pol mit der Zystenwand verbunden, und zwar besteht diese Verbindung in Form einer 2 cm langen linearen Verwachsung. Die Zystenwand erscheint infolgedessen an dem entsprechenden Nierenpol unvollkommen in zwei Säcke geteilt. Die in die Zyste eingeschlossene Niere ist etwa 12 cm lang und 7 cm breit und von etwa normaler Form. Ihre Farbe ist heller als normal, graurötlich, ihre Konsistenz sehr derb und ihre Oberfläche uneben. Die gleichen Veränderungen finden sich, wie Zietzschmann hervorhebt, auch an der anderen (nicht aufgehobenen) Niere, „welche auf der Schnittfläche die Erscheinungen einer chronischen Nephritis, sonst aber keine Spur einer Zystenbildung zeigt". Die Zystenflüssigkeit wurde seinerzeit näher nicht untersucht. Ihre nachträgliche Analyse an dem konservierten Objekt war natürlich zwecklos. Zietzschmann gibt auf Grund seiner lediglich makroskopischen Untersuchung irrtümlich an, daß sich die Flüssigkeit „zwischen der Kapsel und der Niere" angesammelt habe, und daß die Flüssigkeit „die Capsula fibrosa in der ganzen Peripherie von der Niere abgehoben hatte".

Die histologische Untersuchung zeigte, daß die Beziehungen der perirenalen Zyste zur Niere genau die gleichen waren, wie im Falle 1. Auch hier schlägt sich am Rande des frei zutage liegenden kleinen extrazystären Bezirkes der Nierenoberfläche am Nierenhilus die Zystenwand auf den von der Zystenflüssigkeit bespülten Teil der Nierenoberfläche um, oder, mit anderen Worten, es spaltet sich auch hier die den frei zutage liegenden Bezirk der Nierenoberfläche bedeckende fibröse Kapsel (nachdem sie an Dicke etwas zugenommen hat) an der Umschlagstelle in zwei Blätter, von denen das eine die Zystenwand bildet, das andere den innerhalb der Zyste gelegenen Teil der Nierenoberfläche bekleidet (Figg. 4 u. 5). Die Zystenwand ist auch hier dicker als die fibröse Kapsel des frei zutage liegenden Nierenbezirkes und die fibröse Schicht der innerhalb der Kapsel gelegenen übrigen Nierenoberfläche. Die letzteren beiden Schichten sind stellenweise gleich stark, stellenweise überwiegt an



Figg. 4 u. 5. Schnitt durch zwei verschiedene Punkte der „Umschlagstelle" des Falles 2. Im übrigen vergleiche die Erklärung zu den Figg. 2 u. 3.

Dicke bald die extrazystäre Capsula fibrosa, bald die intrazystäre fibröse Schicht. Bemerkenswert ist jedoch, daß sowohl die Zystenwand, wie auch die letztgenannten beiden Schichten im Falle 2 an Dicke mehr oder weniger hinter den entsprechenden Schichten des Falles 1 zurückbleiben. Auch ist die Verstärkung des Bindegewebes an der Umschlagstelle weniger auffällig als im Falle 1. Ferner erscheint das Bindegewebe aller Schichten im Falle 2 kernreicher als im Falle 1. Endlich macht sich die stufenförmige Druckatrophie des Nierenparenchyms an der Umschlagstelle im Falle 2 stärker bemerkbar als im Falle 1 (Figg. 4 u. 5). Im übrigen deckt sich der histologische Befund der Umschlagstelle grundsätzlich mit demjenigen in Fall 1. Eine zellige Auskleidung der Zyste läßt sich im Gebiete der Umschlagstelle nicht nachweisen.

Das Parenchym der Nierenrinde läßt in der Nähe der Umschlagstelle eine herdweise entzündliche Infiltration erkennen. Die im Falle 1 in die Erscheinung tretende Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes ist kaum bemerkbar.

Auf Grund des Ergebnisses der Untersuchung des Falles 1 und 2 läßt sich sagen, daß beide Fälle die gleiche perirenale Zystenbildung darstellen. Nur ist aus dem Vergleich der Befunde (Größe der Zyste, Stärke

der Zystenwand und der Bindegewebsanhäufung an der Übergangsstelle, Art der entzündlichen Veränderungen im Rindenparenchym der betroffenen Niere) zu schließen, daß die Zystenbildung im Falle 1 erheblich älter ist als diejenige im Falle 2.

Wie aus dem vorstehend mitgeteilten Befunde der beiden Fälle hervorgeht, handelt es sich um eine einseitig auftretende mehr oder weniger umfangreiche Zystenbildung rings um die Niere, wobei die Zyste weder mit den Harnwegen (Nierenbecken, Ureter) und dem Nierenparenchym, noch mit benachbarten Organen in Verbindung oder in Beziehung steht. Die Zyste liegt lediglich im Bereiche der Capsula fibrosa und wird von der Capsula adiposa umschlossen.

Von den in der Literatur der Tier- und Menschenpathologie mehrfach beschriebenen „perirenalen“ Zysten, die wir zum Vergleich mit meinen Fällen heranziehen könnten, scheiden von vornherein die retroperitonealen Zysten aus, die, wie dies beim Menschen in einigen Fällen festgestellt wurde, in der Nierengegend 1. in Verbindung mit einer bestehenden Hydronephrose (z. B. durch Ruptur des Hydronephrosensackes) oder 2. durch Entartung der lumbalen Lymphknoten oder 3. ausgehend von der hier lokalisierten embryonalen Anlage der Harn- und Geschlechtsorgane entstehen; denn es besteht in meinen Fällen keine Verbindung der Zyste mit den Harnwegen, ferner liegt die Zyste lediglich im Bereiche der fibrösen Kapsel, und endlich haben die unter 3. genannten Zysten eine Auskleidung von Flimmerepithel. Auch die Entstehung der Zyste aus einem pararenalen Hämatom (einer Blutung innerhalb oder außerhalb der fibrösen Nierenkapsel) kommt nicht in Betracht; denn es fanden sich in meinen Fällen weder Blutreste noch Pigment in dem die Nierenoberfläche bekleidenden Bindegewebe und in der Wand der Zyste.[1])

Wie eingangs bereits erwähnt, stimmen meine Fälle dagegen weitgehend mit den Fällen von Minkowski und Schmey überein.[2]) Abweichend wird von diesen Autoren nur die Lokalisation der Flüssigkeitsansammlung in Hinsicht auf die fibröse Nierenkapsel angegeben. In bezug hierauf sei auf folgendes hingewiesen:

Minkowski gibt an, daß die perirenale Flüssigkeitsansammlung in seinem Falle beim Menschen unter der fibrösen Kapsel, also „zwischen Nierenrinde und fibröser Nierenkapsel“ erfolgt war. Letztere war „von der Niere ringsherum

---

[1]) Aus diesem Grunde kommt auch ein Vergleich meiner Fälle mit einem Falle von Malherbe, der ihnen sowie den Fällen von Minkowski und Schmey im übrigen entspricht, kaum in Betracht; denn in diesem Falle war die Zystenwand mit Resten von Blutgerinnseln durchsetzt. Malherbe glaubt deshalb auch annehmen zu können, daß die von ihm beobachtete perirenale Flüssigkeitsansammlung eine seröse Zyste hämorrhagischen Ursprungs sei. Auffallend ist allerdings der geringe Eiweißgehalt (0,15 Prozent) der Flüssigkeit im Falle Malherbes.

[2]) Ein ferner in der Literatur beschriebener Fall, ebenfalls vom Schwein, der sehr wahrscheinlich hierher gehört, bietet zu wenig bestimmte Angaben, als daß er sich vergleichend kritisch verwerten ließe. Es ist dies ein Fall von Morot von „Inclusion du rein gauche d'une truie (Zuchtsau) dans un énorme kyste séreux“. Es handelte sich um ein geschlachtetes gesundes, fettes Tier. Die dünnwandige Zyste war 22×12×35 cm groß und enthielt 5,3 l einer serösen klaren, grünlichen, geruchlosen Flüssigkeit, die die Niere bis auf den Hilus ganz umgab. Beide Nieren enthielten lediglich einige kleine Zysten. Histologische Untersuchung fehlt.

in ihrer ganzen Ausdehnung bis zum Nierenbecken abgelöst". Demgemäß war in diesem Falle „die Nierenrinde von ihrer Bindegewebskapsel entblößt". Die diesbezüglichen Angaben Minkowskis erscheinen mir jedoch nicht zweifelsfrei; denn die betroffene Niere (auch hier trat die Veränderung einseitig auf) erschien bei der Operation „auf den ersten Blick noch von einer zarten grauweißen Membran umhüllt. Diese ließ sich aber schon durch leichtes Hinüberstreichen über die Niere sofort in leicht zerreißbaren Fetzen ablösen und schien mehr aus einer dünnen Fibrinschicht zu bestehen, die sich auf der Oberfläche der Niere niedergeschlagen hatte". Von einer näheren Untersuchung dieser Schicht wird nichts erwähnt; es wird von Minkowski indessen an einer anderen Stelle seiner Arbeit gesagt: „Die in dem Zystensacke freiliegende Niere war in unserem, wie in dem Malherbeschen Falle, von einer fibrösen Haut überzogen." Histologisch untersucht wurde (abgesehen von der äußeren Zystenwand) nur ein kleines exzidiertes Stückchen der Nierenrinde, und es wurde dabei festgestellt, „daß die Nierenrinde von ihrer Bindegewebskapsel entblößt war". Von welcher Stelle der Niere das kleine Stückchen entnommen wurde, wird nicht mitgeteilt. Es erscheint mir in Anbetracht der widersprechenden Angaben hinsichtlich der Nierenoberfläche und der anscheinend nicht erfolgten Untersuchung der Umschlagstelle in diesem Falle nicht mit Sicherheit erwiesen, daß sich die Flüssigkeit unter der Nierenkapsel befand.

Im Gegensatz zu diesem am Menschen erhobenen Befunde gibt Schmey hinsichtlich dreier Fälle vom Schwein (in denen die Zystenbildung übrigens beiderseitig bestand) an, daß auf der Oberfläche der von der Zystenflüssigkeit bespülten Nieren „die fibröse Kapsel erhalten ist und auf der Oberfläche der Niere die Zystenwand selbst bildet". „Die zystoide Ansammlung" lag also „nicht unter der Capsula fibrosa, sondern außen auf ihr". Im ersten Falle Schmeys war „an größeren Abschnitten der Nierenoberfläche eine verhältnismäßig breite Schicht aus Bindegewebe als diffuse Verdickung der Capsula fibrosa aufgelagert", im zweiten Falle „war die Capsula fibrosa lückenlos vorhanden und entsprach in ihrer Dicke und Ausbildung der Norm"; bezüglich des dritten Falles, in dem nur eine unvollständige histologische Untersuchung durchgeführt werden konnte, macht Schmey keine Angaben über das Verhalten der fibrösen Nierenkapsel. Da Schmey, soweit ersichtlich, keine Untersuchung der Umschlagstelle vornahm und da nicht festgestellt wurde, ob die „Capsula fibrosa" nur eine Bindegewebsschicht, entsprechend der von mir festgestellten bindegewebigen Bekleidung der intrazystären Nierenoberfläche darstellte, so kann in diesen Fällen nicht als einwandfrei erwiesen gelten, daß sich die Flüssigkeit außerhalb der fibrösen Kapsel befand.

Über die Lokalisation der perirenalen Flüssigkeitsansammlung in ihrem Verhältnis zur fibrösen Nierenkapsel läßt sich also den Arbeiten Minkowskis und Schmeys nichts Bestimmtes entnehmen.

Bei der Wichtigkeit der Umschlagstelle in Hinsicht auf diese Frage habe ich das Hauptaugenmerk bei der histologischen Untersuchung meiner Fälle auf diese Stelle gerichtet. Die Untersuchung dieses kritischen Punktes, deren Ergebnis oben näher mitgeteilt ist, zeigte, daß die Flüssigkeitsansammlung in meinen Fällen sich weder unter der fibrösen Kapsel, noch außerhalb von dieser befindet, vielmehr in ihr gelegen ist; denn die Zystenwand schlägt sich in der Nähe des Nierenhilus auf die Nierenoberfläche um, oder mit anderen Worten: Die fibröse Kapsel, die die extrazystäre Nierenoberfläche in der Nachbarschaft des Nierenhilus bekleidet, spaltet sich in zwei Blätter, von denen das eine, stärkere, die äußere (parietale) Zystenwand, das innere, schwächere, die innere (viszerale), d. h. die die intrazystäre Nierenoberfläche überziehende Zystenwand bildet.

Nachdem wir diese Tatsache für meine Fälle festgestellt haben, erhebt sich die Frage, wie die Flüssigkeitsansammlung inner-

halb der fibrösen Kapsel der Niere aufzufassen und wie sie zustande gekommen ist.

Es ist dabei zunächst festzustellen, als was wir die Zystenflüssigkeit anzusprechen haben. Ihrem geringen Eiweißgehalt (0,82 Prozent im Falle 1) nach kann sie als Blutserum oder seröses Exsudat nicht bezeichnet werden; denn das Blutserum des Schweines enthält (nach der von Pincussohn angegebenen Tabelle) 6,77 Prozent Eiweiß. Eher nähert sie sich in ihrem Eiweißgehalt der Zusammensetzung der Lymphe, die zwar normalerweise (beim Menschen) nach Munk und Rosenstein 3,4—4,1 Prozent Eiweiß enthält, deren Eiweißgehalt unter pathologischen Bedingungen allerdings erheblich von der Norm abweichen kann[3]). Es dürfte die Zystenflüssigkeit in meinem Falle 1 in Anbetracht ihres geringen Eiweißgehaltes als Lymphe anzusprechen sein. Das Fehlen von Harnbestandteilen schließt zugleich aus, daß sie mit dem Nierensekret etwas zu tun hat.

Bezüglich der Frage des Zustandekommens der zystischen Lymphansammlung innerhalb der fibrösen Kapsel müssen wir uns zunächst klar machen, daß die Capsula fibrosa keine einheitliche Schicht darstellt, sondern aus zwei, wie Tereg sagt, „verhältnismäßig leicht trennbaren" Blättern besteht und nach Toldt und Sappey ein weitmaschiges Lymphgefäßnetz enthält, das zum Teil sein Wurzelgebiet im Nierenparenchym besitzt. Die in der fibrösen Kapsel entspringenden Lymphgefäße verlaufen nach dem Nierenhilus, wo sie sich mit den aus dem Innern der Niere kommenden Lymphgefäßstämmen vereinigen.

Kommt es zu einer Abflußbehinderung der Lymphe am Nierenhilus, so muß sich diese nicht nur im Nierenparenchym, sondern auch in der fibrösen Kapsel anstauen, und zwar in letzterer umsomehr, als die Kapsellymphgefäße ihren Zufluß, wie gesagt, auch aus dem Parenchym erhalten. Daß dies in der Tat der Fall ist, geht aus dem von Hoffmann beim Menschen beobachteten Fall hervor. In diesem Falle handelte es sich um eine Verlegung der abführenden Lymphgefäße am Nierenhilus durch Karzinommassen. Durch die derart zustande gekommene Lymphstauung waren die Gewebsspalten der verdickten Capsula fibrosa erweitert, so daß sie zahlreiche mit Lymphe gefüllte Zysten darstellten, die sich von der Grenze makroskopischer Sichtbarkeit bis zu Faustgröße vorfanden. Offenbar waren bei der Lymphstauung die größeren Zysten durch Konfluenz kleinerer unter Schwund der Scheidewände entstanden.

Denkt man sich eine derartige Lymphstauung mit weiter fortgeschrittener Konfluenz intrakapsulärer Lymphzysten, so könnte sich die eigenartige perirenale Flüssigkeitsansammlung auf die gleiche Weise wie im Falle Hoffmanns auch in den Fällen von Minkowski und Schmey, sowie in meinen Fällen ausgebildet haben. Hoffmanns Fall würde im Sinne dieser Auffassung gewissermaßen ein

[3]) Ergänzend sei bemerkt, daß Minkowski für seinen Fall beim Menschen einen Eiweißgehalt von ¾ ‰ ermittelte, während Schmey nur angibt, daß die Zystenflüssigkeit in einem seiner Fälle „reichlich koagulierbares Eiweiß" enthalten habe. Auch Hoffmann, der multiple Stauungslymphzysten im Gebiete der fibrösen Kapsel der Niere eines Menschen beschreibt, spricht lediglich von einem „reichlichen Gehalt von Eiweiß".

früheres Stadium derselben Veränderung darstellen, wie sie uns in stark ausgebildeter Form in der umfangreichen perirenalen Zystenbildung der letztgenannten Fälle entgegentritt und die vielleicht bei besonders hochgradiger Lymphstauung sich ausbildet. Die große perirenale Zyste würde also in den Fällen von Minkowski und Schmey, sowie in meinen Fällen als Stauungslymphzyste anzusprechen sein. Zu dieser Auffassung würde auch das teilweise Vorhandensein einer Endothelauskleidung der Zyste in meinem Falle 1 passen. Im Einklang mit der Entstehung der großen perirenalen Zyste auf dem Wege der Konfluenz kleinerer Stauungslymphzysten würde ferner die von Schmey in einem seiner Fälle beim Schwein gemachte Feststellung stehen, daß sich von der intrazystären Oberfläche der Niere ein Gewebsstrang durch die Zystenflüssigkeit hindurch zu der Zystenwand hinzog. Ebenso würde die Verwachsung der Zystenwand mit der intrazystären Nierenoberfläche an einem Pol des Organs in meinem Falle 2 in diesem Sinne zu deuten sein.

Voraussetzung für die Entstehung der Zyste auf dem Wege der Konfluenz kleinerer Stauungslymphzysten wäre allerdings der Umstand, daß sich die Flüssigkeitsansammlung in den Fällen von Minkowski und Schmey weder unter, noch außerhalb der fibrösen Kapsel, sondern, wie in meinen Fällen, in ihr befand (was, wie oben dargelegt, durchaus möglich, ja sogar wahrscheinlich ist), und daß ein Anlaß für die Lymphstauung gegeben war. In Hinsicht auf den letzteren Punkt fehlt uns allerdings eine sichere Handhabe in allen vorerwähnten Fällen, es sei denn, daß wir in meinem Falle 1 dem Bestehen einer chronischen Pyelitis und Ureteritis mit Wandverdickung besondere Bedeutung beilegen wollten.

Eine andere Möglichkeit der Entstehung der perirenalen Flüssigkeitsansammlung hat Minkowski für seinen Fall erörtert und als wahrscheinlich bezeichnet. Er sagt, es liege nahe, daran zu denken, daß durch akute paroxysmale Kongestionen der Niere eine Dehnung der fibrösen Kapsel und, vielleicht begünstigt durch eine Art von Transsudation und Ödembildung an der Nierenoberfläche, eine Ablösung der Capsula fibrosa von der Niere erfolgt sei. Es wäre also spontan eine Dekapsulation der Niere durch akute Flüssigkeitsansammlung zustande gekommen. Minkowski erblickt im Sinne dieser seiner Auffassung in der (von ihm übrigens einwandfrei nicht nachgewiesenen) „fibrösen Haut“ auf der Oberfläche der Niere „den Beginn einer Neubildung der abgelösten Nierenkapsel, wie man sie nach der operativen Dekapsulation experimentell beobachtet hat“. Ein Beweis für die Richtigkeit der Annahme Minkowskis fehlt jedoch. Ihre Übertragung auf die Fälle von Schmey und auf meine Fälle würde jeder tatsächlichen Grundlage entbehren.

Ätiologie und Pathogenese der eigenartigen perirenalen Zystenbildung, wie sie von Minkowski, Schmey und mir beschrieben wurde, sind somit nach wie vor ungeklärt. Immerhin sind in meinen Fällen zwei Momente festgestellt, die gewisse Fingerzeige zu geben vermögen: Das ist erstens die Tatsache, daß die Zystenflüssigkeit im Falle 1 als Lymphe anzusprechen ist, und zweitens die Tatsache,

daß sich die Flüssigkeitsansammlung in meinen beiden Fällen in der fibrösen Kapsel (und nicht unter oder außerhalb von ihr) vollzogen hat. Diese beiden Umstände lassen in erster Linie, wie gesagt, an eine Lymphstauung in der Capsula fibrosa denken,[4]) wenn das Bestehen einer solchen für meine Fälle unmittelbar auch nicht bewiesen werden konnte. Ob ein Zusammenhang der von Schmey in zwei Fällen, sowie der von mir beobachteten chronischen Nephritis der von der perirenalen Zystenbildung betroffenen Niere mit der Zystenbildung besteht, und welcher Art etwa dieser Zusammenhang ist, bleibt dahingestellt. Ebenso bleibt unentschieden, warum die perirenale Zystenbildung unter den Haustieren, wenn wir die Fälle von Morot, Schmey und mir in Betracht ziehen, vorwiegend (oder ausschließlich?) beim Schwein auftritt.[5]) Ob gerade bei diesem Tier, ebenso wie beim Menschen, das Lymphgefäßsystem der Niere und Nierenkapsel besondere Verhältnisse darbietet, die zu der Zystenbildung disponieren, wissen wir vor der Hand noch nicht.

Die Benennung der hier beschriebenen perirenalen Zystenbildung wird nicht einheitlich gehandhabt. Minkowski nennt die Veränderung in dem von ihm beschriebenen Falle vom Menschen eine „perirenale Hydronephrose". Es ist dies eine Bezeichnung, die in Anbetracht der Zusammensetzung der Zystenflüssigkeit und des Fehlens einer Verbindung zwischen der Zyste und den Harnwegen nicht zu empfehlen ist. Schmey spricht von „perirenalem Zystoid", während Ponfick die Bezeichnung „Hygroma renis intracapsulare" vorgeschlagen hat (wobei „intracapsulare" soviel wie unter der Kapsel bedeutet). Ich habe mit Rücksicht auf die noch ungeklärte Ätiologie und Pathogenese der Veränderung geglaubt, einfach von „Nierenkapselzyste" sprechen zu sollen. Indessen würde mir die Bezeichnung „Hygroma renis intracapsulare" ebenfalls gerechtfertigt erscheinen, sofern unter „intracapsulare" nicht unter, sondern in der Kapsel verstanden wird.

Literatur.

Hoffmann, K., Über die Zysten der Nierenkapsel. Diss. (Königsberg i. Pr.) 1895. **Malherbe,** Note sur un kyste developpé dans la capsule du rein gauche. Ann. des Mal. des Org. génito-urin. 8, 1890 (zitiert nach Minkowski). **Minkowski, O.,** Über perirenale Hydronephrose. Mitt. a. d. Grenzgebiet. d. Med. u. Chir. 16, 1906. **Morot,** Inclusion du rein gauche d'une truie dans un énorme kyste séreux. Bull. Soc. de M. vét. 1886. **Munk, I.,** u. **Rosenstein, A.,** Über Darmresorption, nach Beobachtungen an einer Lymph-(Chylus-)Fistel beim Menschen, du Bois' Arch. 1890, Virchows Arch. 123, 1891 (zitiert nach Neumeister, Lehrb. d. physiol. Chemie [2.], Jena 1897). **Pincussohn, L.,** Med.-chem. Laboratoriums-Hilfsbuch. Leipzig 1912. **Sappey,** Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris 1885. **Schmey, M.,** Das perirenale Zystoid bei Mensch und Tier. B. kl. W. 1915. **Tereg, J.,** Der uropoetische Apparat in Ellenbergers Hb. d. vgl. mikr. Anat. d. Haust., 2. Berlin 1911. **Toldt, C.,** Lehrb. d. Gewebelehre [3.], Stuttgart 1888. **Zietzschmann, H.,** Perirenale Zyste beim Schwein. Ber. Vet.-Wesen Sachsen, 47, 1902.

[4]) Nach einem in der Münch. med. Woch. erschienenen kurzen Bericht über die 47. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (Berlin 1923) hat Coenen (Breslau) über „perirenale Hydronephrose" gesprochen. Er faßt sie als eine selbständige seröse Entzündung der fibrösen Nierenkapsel, als eine Perinephritis serosa auf. Für meine Fälle würde mir diese Deutung aus den oben angegebenen Gründen nicht berechtigt erscheinen.

[5]) Bei anderen Tieren ist meines Wissens eine entsprechende Veränderung noch niemals beobachtet worden.

Zur Bedeutung des hämorrhagischen Lungeninfarktes im Alter.

Von **E. Hedinger** und **A. Christ.**
(Aus dem Pathol. Institut Zürich. Direktor: Prof. E. Hedinger.)

In den folgenden Auseinandersetzungen werden die Beobachtungen von hämorrhagischen Lungeninfarkten mitgeteilt, die bei alten Leuten nach dem 60. Lebensjahr gemacht wurden. Der Arbeit liegt das Sektionsmaterial zugrunde, das im Baseler pathologischen Institut vom 1. April 1907 bis 31. März 1921 zur Beobachtung kam. Es handelt sich mit wenigen Ausnahmen um Fälle, die der eine von uns (H.) durchwegs kontrollierte und vielfach auch selbst sezierte. Das Baseler Institut ist für die Bearbeitung der pathologischen Anatomie des Senium ganz besonders geeignet, weil dort sämtliche Sektionen eines großen Pfrund- und Versorgungshauses vorgenommen werden.

Im Zeitraum vom 1. April 1907 bis 31. März 1921 kamen 10 017 Fälle zur Autopsie. Unter diesen waren 3000 Greise. Wir rechnen zu den Greisen alle Individuen hinter dem 60. Lebensjahre. Von diesen 3000 Greisen betreffen 1205 das männliche und 1795 das weibliche Geschlecht. Unter diesen 3000 Autopsien hatten nun 200 einen hämorrhagischen Lungeninfarkt, 209 eine Lungenembolie ohne darauf folgende Infarzierung und 27 eine Lungenarterienthrombose. Von den 200 Lungeninfarkten betreffen 74 das männliche und 126 das weibliche Geschlecht, oder in Prozentzahlen ausgedrückt zeigten 6,66 Prozent der Greise im Ganzen, oder 6,141 Prozent der männlichen, 7,019 Prozent der weiblichen Greise hämorrhagische Lungeninfarkte; 6,96 Prozent der Greise wiesen eine Lungenembolie ohne Infarkt auf, das macht auf 1205 männliche Greise 6,301 Prozent, auf 1795 weibliche 7,409 Prozent aus. Die Zahlen für die autochthone Lungenarterienthrombose machen 0,90 Prozent, davon 1,071 Prozent für das männliche und 0,779 Prozent für das weibliche Geschlecht aus.

Die Fälle von hämorrhagischem Lungeninfarkt waren höchst selten klinisch diagnostiziert worden. Wir haben die klinischen Diagnosen ebenfalls zusammengestellt. Die Diagnose auf Lungeninfarkt wurde nur 12 mal, d. h. in 6 Prozent der Fälle gestellt, wobei noch berücksichtigt werden muß, daß ein Teil dieser richtigen Diagnosen dadurch möglich wurde, daß der behandelnde Pfrundarzt, Dr. Hoffmann, dank den autoptischen Befunden allmählich auf das Krankheitsbild aufmerksam wurde, und daß einer von uns (H.) oft den Pfrundarzt vertreten durfte und so ebenfalls eher an einen hämorrhagischen Lungeninfarkt dachte, als ein nicht mit dem pathologisch-anatomischen Befunde vertrauter Praktiker. In weitaus der meisten Fälle lautete die klinische Diagnose auf Pneumonie, seltener auf pleuritische Prozesse, Lungentumoren usw. Diese Fehldiagnose erklärt sich leicht aus verschiedenen Momenten heraus. Es ist für den Praktiker eine bekannte Tatsache, daß ein älteres Individuum mit Lungenerscheinungen häufig genug an katarrhalischen Bronchitiden und kleinen, meist lobulären oder schlaffen, selbst lobären Hepatisationen leidet und eventuell daran zugrunde geht. In vielen Fällen verführt gerade die Kenntnis dieser allgemein angenommenen

Lehre nur zu leicht dazu, eine genauere Untersuchung zu unterlassen, umsomehr, als ein älterer Patient sowieso nicht gerne einer genaueren, ihn ermüdenden klinischen Untersuchung unterworfen wird. Ein zweiter Grund für die Fehldiagnose liegt zum Teil in den wenig ausgesprochenen klinischen Symptomen. Eine Dämpfung über den Lungen fehlt in vielen Fällen; dann vermißt man oft auch pleuritisches Reiben, und dann endlich fehlt, was wohl am wichtigsten ist, in sehr vielen Fällen die Expektoration eines hämorrhagischen Sputums. Fieber kann bestehen, es kann hier und da aber auch fehlen oder kaum ausgesprochen sein. So ist auch für denjenigen, der die Bedeutung des hämorrhagischen Lungeninfarktes für das Alter kennt, die Diagnose oft sehr schwer, eigentlich nur intuitiv zu machen. In einem Teil der Fälle wurde die klinische Diagnose auf hämorrhagischen Lungeninfarkt auch deshalb nicht gestellt, weil andere Krankheiten und krankhafte Zustände im Vordergrund standen. So kamen 67 Fälle mit der Diagnose Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Endokarditis, Vitium cordis zur Autopsie. In manchen Fällen wurde die Diagnose nur auf Marasmus senilis gestellt.

Bei der Autopsie fand man neben dem hämorrhagischen, bald isoliert, bald multipel auftretenden Lungeninfarkt als hauptsächlichsten Befund, der als konkomitierende Todesursache in Betracht gezogen werden muß, folgende pathologische Veränderungen: In 56 Fällen, 22 Männern, 34 Frauen, allgemeine Arteriosklerose; in 19 Fällen, 8 Männern, 11 Frauen, eine exzentrische Herzhypertrophie; in 4 Fällen, 3 Männern, 1 Frau, eine einfache Herzdilatation mit Atrophie des Herzens; in 4 Fällen, 4 Frauen, Myokarditis; in 14 Fällen, 8 Männern, 6 Frauen, lobuläre und lobäre Pneumonie. In 17 Fällen, 10 Männern, 7 Frauen, trat der Lungeninfarkt im Anschluß an operative Eingriffe auf. In 5 Fällen, 1 Mann, 4 Frauen, stand eine Schrumpfniere im Vordergrund; in 2 Fällen Adipositas universalis. Auf einzelne seltenere begleitende Todesursachen, die sich in Fällen mit hämorrhagischem Lungeninfarkt fanden, wollen wir nicht weiter eingehen.

Was das Alter betrifft, in denen die Lungeninfarkte zur Beobachtung kamen, so orientiert darüber die folgende Tabelle:

60.—64.	Lebensjahr	36,	15	Männer,	21	Frauen,
65.—69.	„	46,	19	„	27	„
70.—74.	„	44,	14	„	30	„
75.—79.	„	40,	14	„	26	„
80.—84.	„	22,	7	„	15	„
85.—89.	„	8,	4	„	4	„
90.—94.	„	3,	1	„	2	„
95.—99.	„	1,	0	„	1	„

Die folgende Tabelle gibt die Zahl der Fälle überhaupt an, die zur Autopsie kamen:

60.—64.	Lebensjahr	607	Fälle,	293	Männer,	314	Frauen,
65.—69.	„	670	„	275	„	395	„
70.—74.	„	666	„	271	„	395	„
75.—79.	„	555	„	198	„	357	„
80.—84.	„	317	„	104	„	213	„
85.—89.	„	140	„	48	„	92	„
90.—94.	„	42	„	15	„	27	„
95.—99.	„	3	„	1	„	2	„

Unter den 200 Fällen von Lungeninfarkten zeigten nun 138 mehr oder weniger ausgesprochene allgemeine Arteriosklerose und zwar 58 Männer und 80 Frauen. Es handelte sich durchwegs um Arteriosklerose im großen arteriellen Kreislauf, mit bald mehr zentraler, bald mehr peripherer oder auch kombinierter Lokalisation, zu der oft, aber lange nicht in allen Fällen, eine nur in seltenen Fällen stärker ausgesprochene Arteriosklerose der Lungenarterien kam. Eine exzentrische Herzhypertrophie, die bald den linken, bald den rechten und endlich auch beide Ventrikel traf, und die namentlich durch arteriosklerotische Prozesse und ihre Folgen und durch Lungenemphysem bedingt war, zeigten unter den 200 Infarktfällen 115, und zwar 45 Männer und 70 Frauen. Chronisches substantielles Lungenemphysem zeigten bald mehr, bald weniger ausgesprochen 88 Fälle von Lungeninfarkt, und zwar 39 Männer und 49 Frauen. Seniles Lungenemphysem fanden wir in 16 Fällen, und zwar bei 4 Männern und 12 Frauen. Chronische Schrumpfnieren, namentlich im Sinne der arteriosklerotischen, z. T. aber auch im Sinne der genuinen und senilen Schrumpfniere, zeigten 38 Fälle, und zwar 16 Männer und 22 Frauen. Etwas stärker ausgesprochene Tuberkulose verschiedener Organe, besonders Lungentuberkulose, fand sich in 16 Fällen, 5 Männer, 11 Frauen. In 39 Fällen, 22 Männer, 17 Frauen, konnte man neben den hämorrhagischen Lungeninfarkten auch Infarkte anderer Organe, besonders der Nieren und etwas seltener der Milz nachweisen. Interessant ist, daß in 43 Fällen, 24 Männern, 19 Frauen, sich neben den hämorrhagischen Infarkten noch meist lobuläre Pneumonieen feststellen ließen. Wir kommen später noch einmal auf diesen Befund zurück.

Was nun die Lokalisation der Infarkte betrifft, so fanden sich dieselben vorzugsweise in den Unterlappen, seltener in Mittel- und Oberlappen. Eine irgendwie bestimmte Lokalisation im Sinne von Kretz ließ sich nicht nachweisen. Auf diesen Punkt hat ja schon Schönberg vor mehreren Jahren in einer Arbeit aus unserem Institut hingewiesen. Die Größe der Infarkte schwankt stark. Selten waren größere, einen ganzen oder halben Lappen einnehmende Herde. In weitaus den meisten Fällen waren die Infarkte kleiner, an der Basis in der Pleura 1—3—4 cm messend und 2—3—4, selten mehr cm ins Lungengewebe hineinreichend. Die Pleura war fast immer im Sinne einer zirkumskripten, fibrinösen, oft hämorrhagischen Pleuritis in der Ausdehnung des Infarktes verändert. Größere sero-fibrinöse, mehr oder weniger hämorrhagische Ergüsse waren sehr selten. Mit ganz wenigen Ausnahmen konnte man in der zum Infarkt führenden Arterie einen Thrombus, der das Lumen meist völlig verlegte, konstatieren. Außerordentlich selten waren Fälle, in denen ein solcher Thrombus fehlte, und in denen man zur Erklärung des Infarktes auf kapilläre Thrombose rekurrieren mußte. In weitaus den meisten Fällen handelte es sich um Embolien, bei denen der primäre Thrombus am häufigsten in der Vena femoralis, seltener im Plexus prostaticus oder in der rechten Herzhälfte lag. Selten konnte man nicht sowohl eine Embolie als eine autochthone Lungenarterienthrombose für die Infarktbildung verantwortlich machen.

Zu diesen 200 unter 3000 Greisenautopsien festgestellten Fällen von hämorrhagischem Lungeninfarkt kommen 236 Fälle, in denen Embolien (209 Fälle) oder autochthone Thrombose (27 Fälle) bestanden, ohne daß es zur Ausbildung von Infarkten gekommen wäre. Der größte Teil

dieser Fälle rekrutiert sich aus plötzlichen, im Anschluß an eine größere Embolie eingetretenen Todesfällen, im kleineren Teil fehlten einige der Faktoren, die für die Genese des Lungeninfarktes notwendig sind.

In den Arbeiten, die sich speziell oder in mehr zusammenfassender Weise mit dem hämorrhagischen Lungeninfarkt beschäftigen, findet man meist gar keine oder nur eine sehr kurze Erwähnung der Bedeutung des Alters für die Pathogenese des Infarktes. So erwähnt auch Beneke in seiner Bearbeitung der Thrombose und Embolie in Krehl-Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie nur hauptsächlich die Bedeutung der Stauung. Er erwähnt Bochdalek, der unter 59 hämorrhagischen Infarkten 38 Herzfehler fand. „Herzschwäche und Allgemeininfektion veranlassen viel seltener Infarktbildung nach Lungenembolie.“ Grawitz betont die Bedeutung der stets vorhandenen chronischen Bronchitis für die Entstehung des hämorrhagischen Infarktes. In seiner allgemeinen Pathologie gibt Lubarsch eine kurze Übersicht über sein Material von hämorrhagischen Lungeninfarkten. Unter seinen 122 Fällen von hämorrhagischem Lungeninfarkt weisen die Lungen folgende Veränderungen auf:

starke braune Induration	43 mal,
stärkste Induration	2 „
starkes Emphysem	12 „
chronische Bronchitis mit Emphysem	14 „
„ „ „ Atelektasen	6 „
„ „ „ Ödem	4 „
„ „ allein	8 „
„ Lungentuberkulose	9 „
Indurierende fibrinöse Pneumonie	4 „
Geschwulstmetastasen	4 „

16 mal war die Lunge ganz frei von älteren Veränderungen.

Eine genauere Angabe des Alters der Lungeninfarktfälle macht Lubarsch nicht. Tendeloo weist in seiner allgemeinen Pathologie darauf hin, daß bei älteren Leuten eine ischämische Nekrose der Lungen ohne Stauung vorkommen kann, eine Beobachtung, die auch Kaufmann in seinem Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie bestätigt.

Vor zwei Jahren erschien in den Annales de médecine, T. IX, 1921, eine ausführliche Arbeit von G. Roussy und R. Leroux über die Bronchopneumonie im Greisenalter. Sie weisen darauf hin, daß nach ihrem Material bei Greisen die Bronchopneumonien bedeutend überwiegen, zeigen doch unter 300 Autopsien 162 Bronchopneumonie. Bei genauerer Untersuchung fanden sie, daß diese Bronchopneumonien sowohl makro- wie mikroskopisch einem hämorrhagischen Lungeninfarkt entsprechen und daß eine genaue Untersuchung sehr häufig partielle und totale Thrombose der Arterien nachweisen läßt. Die Verfasser weisen auf Schlesinger hin, der bei 460 Bronchopneumonien von Greisen auf 1800 Autopsien 94 mal Embolien im kleinen Kreislauf feststellen konnte. Sie kommen in ihrer Arbeit zum Schluß, daß die typischen Lungeninfarkte, die durch eine völlige Obliteration der Arterien zustande kommen, im Greisenalter sehr häufig sind, und daß sie, häufig durch eine Infektion geändert, das typische Infarktbild teilweise verlieren und mehr hämorrhagischen Bronchopneumonien entsprechen. Die chronische

Arteriitis oder die partielle Thrombose bilden einen ganz besonders günstigen Boden für alveoläre Entzündungen.

Unsere Auffassung von der Bedeutung des hämorrhagischen Lungeninfarktes für das Senium findet in der Arbeit von Roussy und Leroux eine ganz besondere Unterstützung. Es ist ziemlich sicher, daß unsere Zahlen eigentlich zu klein sind, und daß wohl einige Fälle uns entgingen, die im Prinzip ebenfalls von einem thrombotischen Arterienprozeß ausgingen, durch pneumonische Prozesse aber verdeckt wurden.

Aus den Untersuchungen von Roussy und Leroux, ferner aus unseren Befunden an einem großen Material geht wohl mit aller Klarheit die Bedeutung des hämorrhagischen Lungeninfarktes für das Senium hervor. Die Klinik wird in Berücksichtigung dieser pathologisch-anatomischen Tatsachen sich daran gewöhnen müssen, weit häufiger als bisher bei infiltrativen Prozessen in den Lungen bei älteren Leuten außer an eine Pneumonie an einen hämorrhagischen Lungeninfarkt zu denken. Wenn die Autopsie zunächst das Bild einer gewöhnlichen, oft allerdings hämorrhagischen Pneumonie ergibt, wird man ebenfalls die Möglichkeit berücksichtigen müssen, daß zunächst ein hämorrhagischer Infarkt der Pneumonie zugrunde lag.

Ausbaubare Gebiete der allgemeinen Pathologie.

Von **Heinrich Zangger,**
Direktor des Gerichtsärztlichen Instituts der Universität in Zürich.

In der Erinnerung an die reiche Zusammenarbeit mit Martin Benno Schmidt in Zürich, der sich auch so sehr für die organische Zusammenarbeit im Unterricht interessierte, stelle ich einige Überlegungen und Erfahrungen zusammen, die ich diesen Sommer machte, als ich — in Vertretung — allgemeine Pathologie las, nachdem ich vor zirka 20 Jahren 6 Jahre lang allgemeine Pathologie und zum Teil vergleichende Pathologie gelesen habe, und nun zur Orientierung die neuesten Lehrbücher wieder durchging.

Es fiel mir auf, daß manche — heute durch die Naturwissenschaft, die Physiologie, die Klinik und die Aufgaben im Recht — zum Teil schon ziemlich abgeklärten Erkenntnisse bei diesem so ungeheuer zentralen Fach, wie es die allgemeine Pathologie ist, die alle medizinischen Disziplinen miteinander verbindet, relativ recht ungleich als Erklärungsmittel und Unterrichtsmittel beigezogen sind.

Die letzten 20 Jahre haben sich ja auf allen Gebieten die allgemeinen Vorstellungen, wie auch die Forschungs- und Erkenntnismittel überraschend präzisiert, gerade auch in allen Gebieten, die nicht rein morphologisch sind, die sukzessiv zu einer tiefer verstandenen Morphologie führen.

Der bleibende Vorrang der Morphologie als tief begründetes Identifikationsmittel, welches die ungeheuer schnelle Differenzierungsfähigkeit des Auges, das „Wiedererkennungsvermögen mit dem Gesichtssinn", verwertet, ist insofern verständlich, als doch alle Erfahrungen

immer wieder dann wissenschaftlich verwendbar werden, wenn sie schnell zur morphologisch kritisierbaren Erscheinungsform zu führen sind.

Aber der Weg und die Mittel, diese Vorstellungen adaequat zu schaffen, sind nur möglich unter sukzessiver gleichartiger Beiziehung der Erkenntnismittel der verschiedenen Wissenschaften. Die Morphologie hat mit dem Mikroskop die Größenordnung der unserm Auge zugänglichen Wellenlängen erreicht und nie unterschreiten können. (Die Versuche, in Ultra-Mikroskopie sich Vorstellungen zu machen über die Morphologie, betreten ein ganz anderes Denkgebiet: die Kombinations- und Interpretationsmöglichkeit leuchtender, bewegter und unbewegter Punkte, die schon mehr verwandt sind mit den Molekul-Vorgängen.) Von jeher hat die mikroskopische Morphologie die Brechung, die Färbung, die Fällung, die Lösung, die Inkrustation, bis zu einem gewissen Grade die konstanten chemischen Reaktionen verwendet, (abstellend auf die Konstanz des Vorganges), die als Indikatoren von höchstem Wert wurden, währenddem die chemische Interpretation vague, schwierig und vieldeutig blieb, so daß sich traditionelle Interpretationen einschlichen und alte Definitionen ohne Verwendung der modernen Erkenntnis halten konnten und halten mußten — als Zwischenglieder für den Unterricht. (Färbetechnik usw.)

Gerade das Vorrecht der allgemeinen Pathologie und der zusammenhängenden theoretischen Vorlesungen ist es ja, die wissenschaftlich theoretische Seite der Betrachtung in möglichst gleichartiger Zusammenfügung aller wissenschaftlichen Erkenntnisse und Naturgesetze, also die Pathologie speziell auch an die Physiologie, Physik und Chemie anzuschließen und die Variationen des anatomischen Bildes als Indikator der Vorgangsabweichungen in Parallele zu setzen und zu verlebendigen, währenddem unwillkürlich die praktische Betonung in der Klinik, der Eindruck der hilfesuchenden Kranken, wie die späteren Notwendigkeiten des praktischen Lebens, die Interessen anders verteilen, die Methoden noch nach anderen Gesichtspunkten auswählen. — Aber das einzige Unveränderliche ist die wissenschaftliche Grundlage. Die Interessen aller anderen Richtungen können sich verändern — und derjenige Arzt ist allen Umstellungen am meisten gewachsen, der die wissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten als Grundlage erfaßt hat im Studium.

Die Physiologie hat die besonderen Denkmittel der Physik und Chemie qualitativ und quantitativ verwendet. Eine andere Denktechnik ist die Untersuchung über die Schwankungen innerhalb des Normalen, die statistische Betrachtungsweise und die Betrachtung der Reaktionsformen auf äußere (vermeidbare und unvermeidbare) Schädigungen, in ihren Abstufungen, die dann gerade in der Pathologie und Klinik, wo die kausale Erkenntnis nicht ausreicht, doch stark orientierend verwendet werden muß. Währenddem die Frage nach der Kräftebilanz des Körpers des Gesunden, im Jugendalter, in der Krankheit stark Fortschritte gemacht hat, sind die Schwankungen der Einwirkungen, die noch mit dem gesunden Leben, mit der Regelmäßigkeit bestimmter Funktionen vereinbar sind, wenig ausgebaut und als Gesichtspunkte doch so wichtig, weil eben die äußeren Ursachevarianten, wie sie das moderne

Leben, die Variationen der Ernährung, die starke Arbeitsteilung, die Einwirkung neuer chemischer Körper immer unvermeidlicher an die einzelnen Menschen und Menschengruppen heranbringt.

Eine Reihe von Betrachtungsweisen helfen für das Verständnis der organischen, beziehungsreichen, kausalen Ätiologie und der kausalen Pathogenese.

Einige Gebiete möchte ich etwas eingehender charakterisieren. Erstens ist es für den Studierenden wichtig, zu erleben, in welcher Breite die reversiblen, normalen Reaktionsformen des menschlichen Organismus schwanken können. Das versteht er sehr bald. Was er aber kaum ohne spezielle Aufklärung versteht, ist die Beschränktheit der Reaktionsformen des menschlichen Organismus überhaupt, trotz der vielen Kombinationsmöglichkeiten, so daß z. B. Infektionen, also autotoxische Zustände, Neurosen und Vergiftungen leicht und oft miteinander verwechselt werden können. Das Gebiet der chemischen exogenen Schädigungen mit genau bekannten chemischen Körpern ist ja erstaunlicherweise heute eines der am wenigsten ausgebauten. Meistens sind die Schilderungen dieser Erkrankungen viel weniger beziehungsreich und anschaulich, als die Infektionen und die Tumoren. Die Gesichtspunkte der Aufnahmewege in Beziehung zu den physikalisch und physikalisch-chemischen Voraussetzungen, die Verteilung im Organismus, die verschiedenen in Betracht kommenden Abwehrmöglichkeiten und Ausscheidungsformen sind heute in ihrer Durchsichtigkeit unmittelbar an Physik, Chemie und Physiologie anschließbar. Eine eingehende Betrachtung dieses Gebietes würde — so scheint es mir — viele Unterrichtsaufgaben der Hygiene, der Prophylaxe usw. wesentlich erleichtern. Schon die starke Beeinflussung oder fast vollständige Verschiebung der Wirkung der Gifte, je nach der Aufnahmeart: Magen-, Darm-, Schleimhaut, Mastdarm, Haut, Blase, Uterus, im Verhältnis zu subkutanen, endovenösen und endospinalen Applikationen, kann ja heute vom Studierenden mit seiner physikalischen Vorbildung, durch tiefere Gesetze erfaßt werden. Die Kenntnis der Aufnahmewege und der physikalisch und physikalisch-chemischen Voraussetzungen aller schädlichen Substanzen (der körperlichen Träger der Eigenschaften auch außerhalb des Körpers) mit genau definierten Funktionen, erleichtert das spätere Denken in dieser sich immer mehr komplizierenden Zeit außerordentlich stark. Diese Grundgesetze lassen häufig erst den Gedanken aufkommen, daß, wenn man mit statistischem Denken einsetzt, die kausale Forschung gerade durch viel Erfahrungswissen gefälscht wird. Die Kenntnis über die Aufnahmearten einerseits und die quantitativen Schwankungen der Aufnahme, die die Abhängigkeit der wirksamen Innenkonzentration von den vielen Faktoren: wie Chemischer Veränderung, Zerstörung, Koppelung und Ausfuhrschnelligkeit, Einfuhrhemmung, geben dem Studierenden sowohl diagnostische wie therapeutische, auf Grundgesetzen beruhende Führung an die Hand, wie die Kenntnis der Anatomie z. B. für Luxationsformen usw.

Die allgemeine Pathologie hat den Begriff von Krankheit möglichst wahrheitsgetreu, der Realität entsprechend, in den Studierenden lebendig zu machen, und zwar, wie mir scheint, unter gleichmäßiger Zuhilfenahme der exakten Naturwissenschaften mit dem entsprechend strengen mathematischen Einschlag: Die Physiologie wie die Morphologie, die

gewöhnliche Lebenserfahrung und die subjektive Erfahrung, die Variationsbreiten, der reversible und irreversible Vorgang in der Pathologie.

Die physikalisch-chemisch-mathematische Schulung bewirkt bei sehr vielen eine außerordentlich starke Überschätzung der Präzision und der Schlußsicherheit in komplizierten Verhältnissen überall da, wo die Wahrscheinlichkeitsfunktionen eine Rolle spielen, wie auch überall da, wo das kausale Können noch nicht ausreicht, wo das statistische Erfahrungsdenken allein führend ist.

Ein weiteres Gebiet, für das heute die Studierenden, wenn sie in die Pathologie kommen, z. T. überraschend weitgehend vorbereitet sind, das ist die physikalisch-chemische Verwendung der Begriffe der Diffusion, Osmose, osmotischer Druck, Quellung, Lösung, Fällung, Verteilungssatz.

Die Bedeutung der molekular-gleichmäßig sich aufteilenden Kristalloide, der körpereigenen und körperfremden Substanzen bekannter chemischer Konstitutionen: die Organotropie, die quantitative Verteilung und die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind hervorzuheben; auch in denjenigen Gebieten, in denen die Strukturchemie noch gar keine einfachen Zusammenhänge zeigt. Demgegenüber steht das große Gebiet der Kolloide, der nicht molekulär-homogen verteilten chemischen Körper, bei denen die Absorptionskräfte, die Lösungstendenz und die molekulare Bewegung durch die Wärme in dem uns interessierenden Temperaturbereich sich das Gleichgewicht halten.

In enger Beziehung steht die Wirkung der verschiedenen kolloiden Substanzen auf den lebendigen Organismus, der zeitliche Verlauf, deren Nachwirkung z. B. von Injektionen von körperfremdem Eiweiß, die Auflösungsvorgänge, die Verteilung, die Ausfällung, die Wirkungen der Elektrolyte und der Jonen der verschiedenen Wertigkeiten. Die daraus sich ergebenden Vorsichtsmaßnahmen für die Immunitätsreaktionen, die Agglutination, die Präziptation, das Verständnis für die Nekrosen, Verflüssigung, Koagulation, die Impregnation der verschieden veränderten Gewebsbestandteile usw.

Ein Gebiet, das von seiten der Physik aus nach besonderer Durchsichtigkeit und von seiten der Biologie, Physiologie und Pathologie in Hinsicht auf die ungeheuer praktische Bedeutung sich aufdrängt, weil tiefste Grundgesetze darin liegen, das sind die Fragen der Elektrolytwirkung auf Kolloide, reversible und irreversible Zustände, Beschleunigung von Veränderungen, Katalytwirkungen und ferner jetzt die Tatsache, daß die modernen Elektrolyttheorien (Debye) (— die im Gegensatz zu Arrhenius — eine vollständige Dissoziation begründen, indem alle Abweichungen aus andern Gesichtspunkten einheitlich erklärt werden können) schon weil gerade bei diesen Betrachtungen die physikalisch unverstandene und deshalb auch in letzter Zeit von den Biologen in Abrede gestellte Bedeutung der Jonenreihen, wie sie bei Wirkungen auf die Kolloide sich immer wieder zeigten, ganz automatisch herauskommt, all das in Zusammenhang mit den Adsorptionen, Fermentreaktionen usw. Gerade die histologische Morphologie bekommt einen neuen, ganz besonders tiefen Sinn durch das Verständnis der Elektrolytkolloidwirkungen, Fällungsformen, Adsorptionen usw.

Die Bedeutung der Grenzflächenkräfte, die Konzentrationswirkung der Grenzflächenkräfte, die Umwandlungen unter den Konzentrationsbedingungen der Grenzflächenkräfte fordert besondere Beachtung.

Der Zeitfunktion wird im allgemeinen — sogar in der Physiologie — wenig Aufmerksamkeit geschenkt und in der Pathologie ist ja doch häufig die Bedeutung eines bestimmten Prozesses darin zu suchen, welche Ver-

laufsschnelligkeit er hat im Vergleich zu anderen Vorgängen: die Schnelligkeit der Resorbtion, die Schnelligkeit der Ausscheidung, die Schnelligkeit der Zerstörung bei der Wirkung der chemischen Substanzen; die Schnelligkeit des Wachstums. Dann hat die Zeitfunktion durch die rechtliche Bedeutung vieler pathologischer Prozesse noch ein ganz besonderes Aufgabengebiet bekommen: die Taxierungsmethoden von zeitlichem Verlauf, Dauer, Zeitdistanzen (vorher, nachher) müssen objektiv eingearbeitet werden, weil die Interessen oft Zeitangaben, auf die man sich früher verlassen konnte, fälschen.

Die experimentelle Biologie rückt sonst sehr stark der physikalischen Chemie nahe, wenn nicht die Pathologie diese Erfahrungen in der so wunderbaren Reichhaltigkeit ihres Gebietes ausbaut. Mit der Betrachtung der Zeitgesetze einerseits und der Kristalloid- und Kolloidprozesse andererseits zusammen lassen sich die heute für die Physik so ungeheuer wichtigen allgemeinen Überlegungen über reversible und irreversible Vorgänge neu anwenden und ausbauen. Daß sehr viele Beobachtungen, die wir im Leben ständig verwenden müssen, noch nicht so weit abgeklärt sind, ist ja zugegeben, jedoch ist vor allem für die Anwendung der naturwissenschaftlichen Apparaturen, der technischen Fortschritte der naturwissenschaftlichen Untersuchung, der Prophylaxe in der Technik überall in erster Linie das Verständnis auf die Kenntnis der naturwissenschaftlichen Gesetzmäßigkeit aufgebaut und die Gewohnheit, diese Gesetzmäßigkeiten auch im biologischen Gebiet zu überlegen uns eine sehr starke Hilfe, zumal wenn die Beobachtung so geschärft ist, daß man aus den Gesetzmäßigkeiten auf die Art der Träger der Kausalität konstant zurückschließen kann.*)

Die Bedeutung der physikalisch-chemischen Vorgänge wie der Absorption, der Quellung, Ausfällung, Lösung usw., deren Vorstadien wir schon verfolgen können, bei denen wir auch mit Interferrometer, Refrakto-

*) Als ein Lehr-Krankheitsbild, bei dem wie sonst bei keinem, auf Physik, Chemie, physikalische Chemie, Anatomie, Physiologie, wie Wirkungen pathologischer Veränderungen alles wirkliche Verstehen anschaulich aufgebaut werden kann, und wo gleichzeitig die Wahrscheinlichkeitsbetrachtung, so wie sie heute verwendbar ist, einzuflechten ist, scheint mir die Caissonkrankheit, die Druckluftkrankheit, die Azotämie. Viele der oben erwähnten abgeklärten physikalisch-chemischen Begriffe leben hier im lebenden Körper wieder auf. Die Ungleichheit der Symptome bei physikalisch-chemisch gleichartigen Vorgängen — aber ungleicher Lokalisation — (Stickstoffbläschenbildung — Embolie) wird an diesem Beispiel für den Studenten sofort verblüffend anschaulich. Auch die Bedeutung der Zirkulation für die Ausscheidung, das Auftreten von Schmerzen in Gebieten mit Narben, in Gebieten veränderter Zirkulation, erscheint an diesem Beispiel einfacher, physikalischer Gesetzmäßigkeiten, eindringlich. Die besonderen Formen der kausal einfachen Gesetzmäßigkeit bei anatomisch bedingten, komplizierten und variablen Krankheitsbildern, bauen sich auf Physiologie und Anatomie auf. Dieses Krankheitsbild kann dann weiter kompliziert werden, einerseits durch die vielen zeitlich ungleich verlaufenden Reaktionsformen, wie durch Bakterienentwicklung und kann weiter auf der gleichen Grundlage durch andere Prozesse (pathologische Prozesse in engerm Sinne) kompliziert werden.

Die physikalisch-chemische Bedeutung der Fette und der Lipoidssubstanzen für die Verteilung und Wirkung sehr vieler giftigen Stoffe und Medikamente und Stoffe, die unter bestimmten Bedingungen (wie in diesem Fall der Stickstoff bei Überdruck) löslicher werden oder durch Lösungsgenossen, durch wirksame Seitenketten eine spezielle Lokalisation der Funktion erhalten, wird an diesen — nur auf die physikalischen und physiologischen Kenntnisse des Studierenden aufgebauten, aber die Vielgestaltigkeit und Komplextheit die Pathologie kennzeichnenden Beispiele für den Studierenden ein anregendes Erlebnis. —

meter, Spektrophotographie in Ultra-violett, die in den Molekularkomplexen und in den engeren Atombeziehungen vor sich gehenden Vorgänge bereits verfolgen können, drängt sich auf. Also ein Gebiet, von dem aus auch die initialen und zeitlichen Vorgänge der Immunität, der Fermentreaktionen einen besonderen Aspekt bekommen und eine besondere Bedeutung, gerade weil man den zeitlichen Verlauf und die verschiedenen Vorstadien in einer bestimmten besonderen Morphologie für die Vorstellung anschaulich machen kann — und zum Auge, zur Anschaulichkeit, muß man ja immer wieder kommen.

Das ständige Zusammenwirken der verschiedenen Vertreter der Medizin mit dem zentralen Wurzelgebiet der Pathologie, wie auch mit Physik und Chemie als den heute best fundierten Wissenschaften, durch welche vorläufig wohl alle Tatsachenerkenntnis der Medizin zur weiteren Vertiefung durchgehen muß, scheint mir heute eine Freude, wie damals in Zürich die gemeinsamen Betrachtungen und wohlwollende, erfrischende Zusammenarbeit in analogen Gebieten.

Die Bedeutung von Transplantationsversuchen für die Entzündungslehre.

Von R. Rössle.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel.)

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Die Bedeutung der Entzündung für die Lehre von der künstlichen Deckung von Gewebslücken konnte erst nach der Ausarbeitung der aseptischen Behandlung von Wunden klar erfaßt werden; heute kann man sagen, daß die Erscheinung der Entzündung der praktischen Anwendung der Transplantationen die Grenzen vorzeichnet; sie ist es, die das Gelingen von Homo- und Heteroplastik verhindert. Zwar sind im einzelnen die Gründe dieses Mißlingens noch nicht alle klar, wohl aber ist der Vorgang, auf welchem das Ausbleiben der organischen Einverleibung bei Überpflanzung körperfremder Gewebe beruht, im Grunde immer ein und derselbe: die abstoßende Entzündung. Ihre klinische und mikroskopische Form wechselt (Lexer), aber der Vorgang ist immer der gleiche: gewebliche Vorgänge, welche geeignet erscheinen, das individualfremde Material auszustoßen oder, wo dieses nicht möglich ist, aufzulösen; schlägt auch dieses fehl, so sehen wir, aber eigentlich nur um tote Teile, Isolierungsvorgänge in Form von bindegewebiger Abkapselung auftreten. Die Transplantationen fallen also unter das Gesetz, welches die Ätiologie jeder Art von Entzündung beherrscht: Entzündung ist — ursächlich gedacht — die Reaktion auf gewebsfremdes Material, womit freilich nicht sehr viel gesagt ist, weil diese Ortsfremdheit erst gekennzeichnet werden müßte. Denn es gibt zahlreiche und wichtige Fälle von Entzündung, wo diese Ortsfremdheit sich nicht mit dem Begriff „Individualfremdheit" deckt; dies trifft dann zu, wenn körpereigene Teile durch gewisse Veränderungen die Eigenschaft erhalten, Entzündung zu erregen, z. B. durch Nekrobiose. Wir haben dann eine „endogene" Entzündung, hervorgerufen durch „fremdgewordenes", sogar ortsansässiges

Gewebsmaterial. Auch ortsfremde, wenn auch körpereigene verpflanzte Teile machen Entzündung. Die Autoplastik, die einzig praktisch wertvolle Form der Gewebspfropfung, verläuft auch nicht ohne Entzündung, aber diese Entzündung hat wohl ihre Quellen in dem Wundreiz und den Wirkungen der auf die eben geschilderte Weise endogen entstehenden Entzündungsstoffe. Die Entzündung, welche bei Homoplastik fast stets, bei Heteroplastik regelmäßig den chirurgischen Erfolg vereitelt, ist bei Autoplastik nicht einmal unerwünscht; denn sie bewirkt durch Gerinnung des Exsudats zwischen Transplantat und Wirtsboden die erste Verklebung zwischen beiden Teilen; sie stellt die bindegewebigen und kapillären Verbindungen in überraschend kurzer Zeit her (E n d e r l e n sah Anschluß des Transplantats an die neuen Gefäße bereits nach zwei Tagen!); ja selbst die Regeneration soll von der Entzündung, im besonderen von der gleichzeitigen Eiterung angeregt werden (L e x e r).

Steht auf der einen Seite die verschiedenartige Bedeutung, welche die Entzündung für die Transplantation besitzt, fest, so hat man umgekehrt der Frage noch wenig Beachtung geschenkt, was man aus der Lehre von der Transplantation für das Entzündungsproblem lernen kann. Die Arbeit F. M a r c h a n d s über die „Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einen Gehirndefekt" ist meines Wissens die einzige, bei welcher das Verhalten von Transplantat und Wirtsboden unter dem Gesichtspunkte der Entzündungslehre untersucht wurde.

Die folgende Untersuchung dient zwar demselben Problem, verfolgte im einzelnen aber ein anderes Ziel. Bei Entzündungsversuchen an niederen Wirbeltieren war mir die verhältnismäßige Langsamkeit und Übersichtlichkeit des Entzündungsvorganges aufgefallen; ferner bot sich bei solchen Tieren mit viel vollkommenerer Regenerationsfähigkeit und viel weniger empfindlichem Gefäß- und Nervensystem die Möglichkeit, gewisse Begleiterscheinungen der Entzündung besser gegen die „eigentliche" Entzündung abzugrenzen, und schließlich legte das Studium von Vorgängen, die ich in meinem Referat auf der Göttinger Pathologentagung als Beispiele für „physiologische Entzündung" aufgeführt habe, den Gedanken nahe, daß es zur Vertiefung unseres Verständnisses wichtiger Teilerscheinungen gerade bei der beginnenden Entzündung von Bedeutung wäre, künstliche pathologische Entzündung in möglichst langsamer und milder Form hervorzurufen. Jene Beispiele spontaner oder physiologischer Entzündung hatten das Gemeinsame, daß sie in Resorption körpereigener Gewebe und Zellen bestanden, die unter dem histologischen Bilde echter Entzündung verliefen: es sei nur kurz an die Auflösung larvaler und embryonaler Organe erinnert, bei der dies geschieht.

Durch Überpflanzung von Geweben von Kaltblütern auf nah verwandte Tiergattungen war zu erwarten, daß die entzündlichen Wirkungen der Heteroplastik, aber in abgemilderter Form, eintraten; es mußte, falls niedere Wirbeltiere sich gegenüber der Pfropfung individualfremder Gewebe nicht grundsätzlich anders verhielten als höhere, zu einer abstoßenden und lösenden Entzündung kommen; als abgemildert war sie zu erwarten, weil, wie gesagt, auch sonst die Entzündung weniger akut, d. h. mit geringerer Beteiligung des Blutes (also des Gesamtorganismus) als beim Warmblüter verläuft, und weil bei Wahl nahe verwandter Arten, Gattungen und Rassen zur Transplantation

auch hierin eine Milderung des Entzündungsreizes zu erwarten war; gibt doch die Transplantationslehre an, daß im allgemeinen die biochemische Giftigkeit mit der Abnahme des Verwandtschaftsgrades zunimmt.*)

Die Einheilung von nicht resorbierbaren Fremdkörpern, die einfache Wundentzündung bei Heilung von Schnitten u. dgl. oder die experimentelle Entzündung durch gelöste giftige Stoffe hätten dem gedachten Zwecke nicht dienen können. An sich ist ja auch die Entzündung beim Kaltblüter wohlbekannt und es bedarf kaum eines Hinweises auf die Arbeiten aus der Schule Zieglers und Marchands, vor allem aber die ausgezeichneten Untersuchungen Maximows. Die Verwendung eines lebenden oder überlebenden Fremdkörpers in Form fremder Gewebstücke als Entzündungsreiz sollte den Vorteil eines resorbierbaren Fremdkörpers wie bei Infektion mit dem Vorteil einer gewissen Dauerhaftigkeit des Reizes verbinden und dabei den Nachteil der Vermehrungsfähigkeit der Entzündungsstoffe, die eine experimentelle Infektion als Entzündungsagens hätte, vermeiden.

Auf die bisherigen Versuche von Transplantationen bei niederen Wirbeltieren einzugehen, erübrigt sich, weil sie einen ganz anderen Zweck im Auge hatten und keine genügend genauen Angaben über die dabei auftretende Entzündung machen; sie waren als Beiträge zur Frage der Transplantation überhaupt und speziell der Möglichkeit von individualfremden Pfropfungen gedacht: dasselbe gilt für die Parabioseversuche, die im Grunde nichts anderes sind als Transplantationen ganzer Organismen aufeinander mit Erhaltung eines eigenen Kreislaufes und eines Nervensystems im Transplantat. Auf die Bedeutung von Parabioseversuchen für das Verständnis gewisser wesentlicher Seiten der Entzündung habe ich an anderer Stelle aufmerksam gemacht. Auch auf die Transplantationen und die parabiotischen Vereinigungen von Wirbellosen kann hier nicht eingegangen werden; grundsätzlich ebenso wichtig für die Entzündungsfrage, bieten sie doch in ihrer bisherigen Darstellung keine genügenden Vergleichspunkte zu der folgenden Untersuchung.

Wohl aber findet diese einen kräftigen Rückhalt, wie wir sehen werden, in den bisherigen Erfahrungen beim Menschen, wenn auch die einschlägigen Befunde bisher mehr als Nebenprodukte bei den Arbeiten über Homo- und Heteroplastik beim Menschen verzeichnet worden sind. Diese Übereinstimmung der Ergebnisse sei deshalb von vornherein hervorgehoben, weil der Einwand erhoben werden könnte, daß die Befunde bei Kaltblütern nicht mit denen beim Warmblüter verglichen werden könnten und was für die Entzündung der ersteren wichtig sein mag, für den Menschen keine Gültigkeit zu haben brauche.

Die Versuche bestanden in Überpflanzungen des Integumentes von Salamandern (Salamandra maculosa) auf weiße Axolotln (Siredon pisciforme). Die Ausführung der Operationen und das Material verdanke ich der Güte meines früheren Universitätskollegen Julius Schaxel, Leiters der Anstalt für experimentelle Biologie in Jena. Ich möchte ihm auch an dieser Stelle für seine wertvolle und uneigennützige Hilfe herzlich danken.

---

*) Schöne hat allerdings bei nicht angehenden Hauttransplantationen von Mäusen zwischen Mutter und Kindern den Verfall des fremden Teiles so rasch vor sich gehen sehen, „als ob keine Blutverwandtschaft wäre".

Die Tiere wurden zum Zwecke der Operation auf dem Wege durch die Kiemen mittelst Einlegens in dünne Kokainlösungen narkotisiert (Schaxel). Die Hautstücke des Spenders müssen natürlich in Form und Größe in die Wundteile des Empfängers passen und dürfen nicht zu klein sein, weil sie sonst (wie es in einem Versuch geschah) sehr rasch in toto von der Wirtshaut überwuchert werden, statt Anschluß zu finden; am besten haben sie im Durchmesser etwa die Größe von 5—10 mm. Man wartet kurze Zeit, bis das Transplantat etwas angeklebt ist und bringt dann die operierten Tiere wieder in ihre mit Wasser gefüllten Behälter, wo trotz der Schwimmbewegungen die aufgepflanzten Stückchen nicht abgeschwemmt werden. Irgend ein Verband oder eine künstliche Befestigung ist bei der Lebensweise der Lurche und der schleimigen Beschaffenheit ihrer Haut nicht möglich.

Einige eigene Vorversuche an einem mir von Kollegen Schaxel überlassenen Tier unterrichteten mich über die einfache Wundheilung von Hautwunden beim Axolotl und über die unter diesen Umständen bestehenden Verhältnisse der Regeneration und Narbenbildung. Der Kürze wegen verzichte ich auf die Schilderung der mikroskopischen Ergebnisse und werde nur gelegentlich auf sie Bezug nehmen, soweit es bei der Deutung der Heilung derselben Haut um transplantierte Stücke nötig ist, verweise aber auf die Darstellung, die Schaxel über den Bau, die Wundbehandlung und die Regeneration von Integumentstücken beim Axolotl gegeben hat. Störungen der Wundheilung hat man bei diesen Tieren, vorausgesetzt, daß sie gut gehalten und gesund sind, nicht zu fürchten; Eiterung kommt nicht vor.

Siredon pisciforme (Axolotl) ist dem Salamander nahe verwandt, beide gehören der Unterordnung Salamandrinen der Ordnung Urodelen (Schwanzlurche) als verschiedene Gattungen an. Von Transplantationen der Salamanderhaut auf Axolotl steht mir eine Serie von neun Versuchen zur Verfügung. Als Kontrollen dienten Übertragungsversuche mit gleicher Technik zwischen weißem und schwarzem Siredo, und von weißem Siredo auf anderen weißen Siredo; das von der ersten Versuchsreihe gewonnene Ergebnis sollte mit dem Erfolg derselben Operation bei gleicher Gattung und bei gleicher Rasse verglichen werden. Die Schnitttiefe wurde jedesmal so gewählt, daß das übertragene Integumentstück des Spenders auch Muskulatur enthielt und mit dieser seiner untersten Schicht auf einen Wundboden von Muskulatur beim Empfänger aufgepfropft wurde. Die Operationsstelle wurde dann nach verschiedenen (steigenden) Zeiten ausgeschnitten, in Formol gehärtet, in Paraffin geschnitten und außer mit den üblichen Färbemethoden auch mit den neuen polychromen Verfahren von Masson behandelt, durch welches viele Einzelheiten viel klarer und manche wichtige Wundbestandteile und Veränderungen überhaupt erst sichtbar werden.

Versuchsreihe von Integumentübertragungen von Salamander auf Axolotl.

Befund bei einer Versuchsdauer von 1 Tag (Nr. 351).

Man sieht das anscheinend frei für sich liegende Transplantat der Salamanderhaut in der künstlichen Lücke der Axolotl-Haut liegen. Die 4 Wundränder der Haut beider Individuen sind scharf, berühren sich nicht ganz, die des Axolotl ist im Rand etwas aufgeworfen, bzw. ausgestülpt.

Die Epidermis des Transplantats ist etwas flach (vielleicht durch Dehnung infolge Quellung des ganzen Stückes), ihre Schichtung nicht mehr regelmäßig,

die äußeren, flach liegenden Epithelreihen verquollen, teilweise abgehoben, abgestoßen oder in lamellärer Desquamation, dabei mit Farbenumschlag in Rot (eosinophiler Umschlag). Die Kerne sind nicht allenthalben mit Hämalaun färbbar, am ehesten die basalen, sie sind auch nicht wie sonst aufgerichtet, sondern liegen flach parallel der Unterlage der Cutis an. In dieser erscheint gegenüber der Kontrolle (frisch ausgeschnittenes und sofort fixiertes Stück Salamanderhaut) das diffuse, hellgelbliche Pigment spärlich und auf wenige Stellen vereinigt, während sich im Kontrollstück eine subepitheliale, diffuse, körnige Ausbreitung zeigt. Das schwarze intrazelluläre Pigment der Chromatophoren hingegen ist in Lage und Menge unverändert. Die Cutis ist unverändert, jedenfalls nicht gequollen, nicht zellig durchsetzt, auch nicht in ihrem Wundrand.

Die nun in der Tiefe folgende Muskelschicht zeigt beträchtliche Veränderung: Ein Teil der Fasern ist ganz unverändert, hat scharfe Umrisse, deutliche Kerne und Querstreifung; ein anderer Teil, besonders an der Basis des Implantates zeigt Zerklüftung, Schwund der Hüllen, Lockerung und Aufhellung des Faserinnern, Risse und Sprünge im Paraffinschnitt; Eosinfärbung dabei unverändert. Davon wieder ein Teil anscheinend in vollem Untergang befindlich, so daß die Hüllen der Muskelfasern teilweise oder ganz entleert erscheinen. Zuweilen ist eine sonst scharf konturierte Muskelfaser wie angenagt oder angefressen oder ausgehöhlt; solche Stellen werden dann von einer fein krümeligen, ursprünglich (vor Fixierung) wohl flüssigen oder breiigen Substanz erfüllt. Zwischen den Fasern, die auf diese Weise angegriffen erscheinen, findet sich eine fast homogene, nur ganz stellenweise fädige, so gut wie ungefärbte Masse, von der man den Eindruck gewinnt, daß sie ein flüssiger Saft von jedenfalls eiweißarmer Beschaffenheit ist. Freie Zellen sind darin im Innern der Muskelschicht, auch an Stellen, wo diese bereits stark verändert ist, nicht vorhanden. Hie und da ist ein klumpiger intakter, ovaler oder leicht gekerbter, chromatinüberfüllter Kern (mobiler Fibroblast?) vorhanden, am Rand des Implantats geringfügige Häufchen ähnlicher Zellen mit stärker, gekerbten Kernen ohne deutliches Plasma (zugewanderte fremde Wanderzellen?).

Zwischen Transplantat und Wundboden ist ein Spaltraum ohne Zellen und ohne sichtbare sonstige Masse, insbesondere kein Fibrin.

Sodann kommt man jenseits des Spaltes auf den Wundboden des Axolotlintegumentes; er wird gebildet zentral von Muskulatur; sie ist stellenweise bedeckt von einer ebenfalls unfärbbaren, nur durch ihre Umrisse im Schnitt erkennbaren Masse, ähnlich derjenigen zwischen den Muskelfasern des Implantats (siehe oben). Die obersten Lagen von Muskelfasern sind auch ähnlich schadhaft wie jene des Implantats, nämlich zerbröckelt, aufgerissen, angefressen. Hier finden sich zwischen den Fasern und meist in Lücken jener farblosen Masse Häufchen von kernhaltigen roten Blutkörperchen; nicht selten darunter kernlose Hämoglobinscheibchen und nackte (Erythrozyten-) Kerne in gekugeltem Zustande; ja zuweilen ist der Austritt der Erythrozytenkerne durch Auftrieb an und über die Oberfläche des roten Blutkörperchens deutlich zu verfolgen. In der Nähe nicht selten kleine blaue Kügelchen, wahrscheinlich von zersprengten Kernen. Andere hämatogene Elemente oder überhaupt kernhaltige Wanderzellen sind nicht zu sehen, außer in einiger Entfernung entlang der nächsten Muskelinskription, dort sind einige Rundzellen mit gekerbten Kernen.

An einem der spärlichen Blutgefäße ist Vermehrung der Gefäßwandzellen nahe dem Rand der Wunde zu beobachten.

Epidermis und Cutis des Axolotl sonst so gut wie unverändert bis ganz an den Wundrand.

Höchst eindrucksvoll ist der Anblick der nach Masson mit Trichromanilinblau gefärbten Präparate: sie zeigen einmal eine deutliche (bläuliche) Färbung der beschriebenen Ausscheidung am Wundboden und zwischen den Fasern des Transplantats, sowie insbesondere auch einen von Rotviolett ins Gelb erfolgenden Farbumschlag der beschädigten Muskeln, sowohl des Implantats wie des Wundbodens. Ähnlich mit Mallorys Färbung in der Modifikation von Masson.

Zusammenfassung des Befundes nach 1 Tag: In keinem Teile ist noch zwischen Pfropf und Wundboden eine Verbindung eingetreten. Beim Warmblüter wäre am letzteren bereits eine Ansammlung verschiedener Entzündungszellen, vor allem auch Leukozyten und als Produkt von Gerinnung des ersten Exsudats Fibrin zu sehen.

Davon ist hier nichts nachzuweisen. Aber ein Wundsekret ist zweifellos vorhanden und geblutet hat es auch in geringem Grade aus den geöffneten Gefäßen: die roten Blutkörperchen entkernen sich unter einem nicht sichtbaren Einfluß. Die nach Masson deutlich darstellbare homogene Ausschwitzung durchtränkt auch die lockeren unteren und seitlichen Randteile des Transplantats. Die Veränderung an dessen hier liegenden Muskelfasern können zum Teil auf die Verletzung beim Ausschneiden zurückgeführt werden, denn sie finden sich auch in den durch das Messer durchtrennten und bloßgelegten Axolotlmuskeln; aber die mechanische Beschädigung allein scheint es doch nicht zu sein, welche bereits Auflösungserscheinungen an den Muskelfasern hervorgerufen hat; man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß die Berührung mit dem Wundsekret den Zerfall der beschädigten Muskelfasern zum mindesten fördert. Die vom Wundboden abgekehrten und im Innern des überpflanzten Stückes vor dem Wundsaft geschützten Fasern zeigen keine Auflösung.

Befund bei einer Versuchsdauer von 2 Tagen (Nr. 355).

Dieser Versuch wird nur kurz berücksichtigt, weil er aus der übrigen Serie dadurch heraustritt, daß infolge eines zu klein gewählten Transplantats dieses binnen zwei Tagen bereits von Axolotlhaut überwuchert und so in toto versenkt war. Die Verhältnisse dürften aber, wenn die Epidermis resorbiert statt substituiert wird, andere sein. Der mikroskopische Befund war folgender:

Versenktes Stück Salamanderhaut ist blendenartig überwachsen von Axolotlepidermis in Form einer dünnen ringförmigen Epidermislamelle; deren Epithelien zeigen einige Mitosen und sind in Streckung. Kein Anschluß an die ganz freiliegende Epidermis des Salamanders. Dieselbe Ausscheidung und Muskelveränderung in Wundboden und Implantat wie nach 1 Tag. Etwas mehr Leukozyten in den Randteilen des letzteren. Zwischen der überdeckenden Epidermis des Axolotl und der überdeckten des Salamanders leerer Spaltraum, nach unten begrenzt von der obersten homogenisierten und lamellös absplitternden, oxyphilen Decklage des Implantats. Wo beide sich an der Stelle der Überschiebung durch die Axolotlepidermis berühren, ist Verschluß der Spalte durch flüssiges oder geronnenes zellarmes Exsudat.

Befund bei einer Versuchsdauer von 5 Tagen (Nr. 356a). Fig. 1.

Transplantat und Wundboden sind bereits fast überall in der Oberfläche verbunden, in der Tiefe so aufeinander gelegt, daß die Grenze der Muskulatur des einen Individuum von der des anderen schwer zu unterscheiden ist, besonders dort, wo die Muskelfasern zufällig dieselbe Richtung haben. Dies ist nur dadurch erklärlich, daß auch jetzt noch eine sonst an der Grenze der Individualteile zu erwartende Demarkationslinie aus entzündlichen Zellhäufungen sehr gering ist, streckenweise sogar fehlt.

Gehen wir in diesem Präparat von der Tiefe nach der Oberfläche, so finden wir in der tiefsten Schicht des Wundbodens unversehrte Faserschichten der Muskulatur des Axolotls mit wohlerhaltener Struktur und ohne flüssige und zellige Durchsetzung; sodann darüber eine Lage, die aus geblähten, zerklüfteten, unzusammenhängenden, auseinandergewichenen und meist kernlosen Bruchstücken von Muskelfasern besteht. Dazwischen ist im Hämalaun-Eosinpräparat eine ganz schwach rötliche geronnene, gleichmäßig beschaffene Masse, sowie (an anderen Spalträumen) eine Anzahl freiliegender roter und weißer Blutkörperchen, die letzteren mit amöboiden Fortsätzen, die ersteren wohlerhalten. Oft hat man den Eindruck, als ob die Leukozyten auf ihrem Wege Teile ihres Protoplasmas zurückließen in Form kugelig abgerundeter Bruchstücke, auch basophile Tropfen und Körner finden sich zerstreut, auch entkernte Hämoglobinscheiben sind nicht selten. Es scheint, daß der ausgetretene Kern rasch in Bruchstücke zerstäubt und daß daher jene basophilen Körner stammen, sowie daß das Eintauchen in jene interstitielle (Exsudat) Masse zu diesem Vorgang führt. In der Nähe findet man auch regelmäßig transplantierte Muskulatur des Salamanders in Zer-

fall. Dieser geht so vor sich, daß mitten im Verlauf einer Faser molekularer und scholliger Zerfall der quergestreiften Substanz auftritt, z. B. in der Strecke zwischen 2 Kernen, während die Faser in der Kernnähe noch fibrilläre und quergestreifte Struktur aufweist. Oft setzt ein entartetes Faserteil an ein unverändertes unvermittelt an. Zerstörte Fasern können neben unzerstörten liegen, die Verteilung des faserlösenden Prozesses ist anscheinend regellos; im allgemeinen ist er am stärksten an den Stellen der beträchtlichsten Durchsaftung (interstitielle Lockerung); es gibt viel Zerstörungsstellen von Muskeln ohne Leukozyten; fortgeschrittene Zerstörung scheint aber ihre Anwesenheit im Innern der Muskulatur zu bedingen. Zahlreich sind sie auch da nicht; andere Zellen fehlen. Oft bleiben die leeren Muskelhüllen oder Säulchen von geschichteten Muskelquerscheiben übrig.

Das fibrilläre Bindegewebe der Cutis ist wohlerhalten samt Kernen, die Hautdrüsen in den Randteilen des überpflanzten Stückes weit, mit abgeschilferten und zerfallenden Zellen teilweise erfüllt, das Pigment regelrecht verteilt; hier keine Zelleinwanderung aus dem Wirte.

Die Epidermis zeigt auf der einen Seite des Präparates in der ganzen Schnittserie dieses Versuchs Zusammenschluß der fremden Epithelarten, auf der

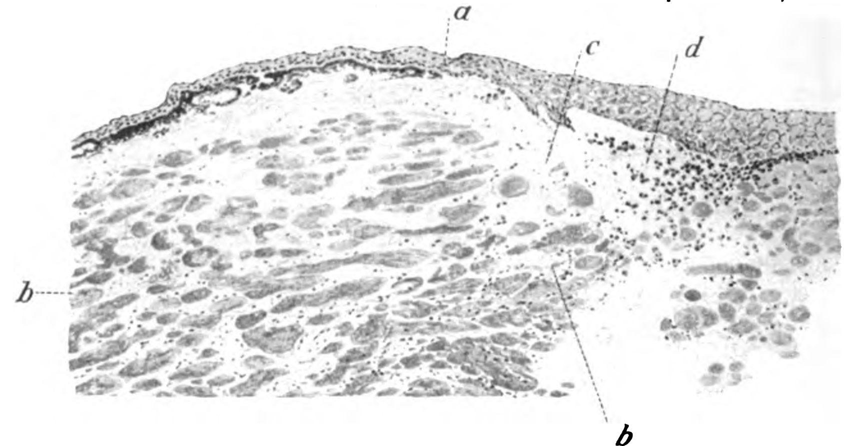


Fig. 1. Heteroplastik: Transplantation von Salamanderhaut auf Axolotl. Scheinbare Einheilung nach 5 Tagen. *a* Vereinigungsstelle der pigmentierten Haut des Salamanders mit der bereits wuchernden Haut des Axolotls. *b* Grenzlinie der individualfremden Muskulaturen. Ein Teil der Salamandermuskelfasern ist bereits aufgelöst. *c* Plastisches Exsudat am Wundrand, das auch zwischen die Muskelfasern ergossen ist. *d* Extravasierte rote Blutkörperchen.

anderen Seite nur teilweise solchen. Die Axolotlepidermis mit ihren großen grobkörnigen Epithelien (L e y d i g schen Schleimzellen) und den dazwischen aufwandernden schmäleren einfacheren Epithelzellen ist sehr leicht von der Epidermis des Salamanders zu unterscheiden, da diese ein der menschlichen Epidermis ähnliches Bild durch ihr regelmäßiges Plattenepithelmosaik, Schichtung und durch die deutlicheren Interzellularbrücken darbietet. An der Stelle der ursprünglichen Durchtrennung bildet die Axolotlepidermis einen kleinen Wulst und eine leistenartige Tiefenwucherung, offenbar füllt sie hier eine gebliebene Bindegewebsgrube aus; das subepitheliale Bindegewebe der zwei Individuen geht auch nicht ineinander über. Sodann erstreckt sich bereits um diese Zeit die Epidermis des Axolotls durch Überwucherung über die Cutis des Salamanders, wie man deutlich daran erkennen kann, daß das dem letzteren eigentümliche Pigment von Axolotlhaut überdeckt ist. Messung ergibt, daß um diese Zeit (5 Tage nach der Operation) die Überwanderung der Wirtsepidermis etwa 1 mm beträgt. Die Hautdrüsen des Salamanders in der von Epidermis überkleideten Strecke degenerieren; ihre Epithelien werden vakuolär, schilfern sich ab und sintern zu Detritus in der Lichtung zusammen, während der Wandbelag sich teilweise erneuert (durch Axolotlzellen durch die Ausführungsgänge hindurch?). An der Berührungsstelle der Epithelarten schieben sich die Axolotlzellen unter die Salamanderepithelien ohne Bildung einer neuen besonderen Grenzlamelle gegen das Sala-

manderbindegewebe darunter; die vom Axolotlepithel berührten Epithelzellen entarten zu Schollen und auf größere Strecken schilfern sich die oberen Lagen der Salamanderepidermis ab. Weiter im Zentrum des überpflanzten Läppchens ist die letztere wohl erhalten.

Die geschilderten Vorgänge der Wundsaftansammlung und der Muskelverdauung kommen sehr gut in Einzelheiten in Präparaten zur Anschauung, die mit Weigert-Gieson gefärbt sind, am schönsten aber bei Massons Trichromanilinblau, wenn auch nicht an jedem in Auflösung begriffenen Bruchstück der oben genannte Farbenumschlag nachweisbar ist. Die Fibrinfärbung fällt negativ aus.

Zusammenfassung des Befundes nach 5 Tagen.

Die Einheilung hat in den verschiedenen Gewebsteilen verschieden rasche Fortschritte gemacht. Von außen betrachtet, scheint jetzt bereits ein organischer Anschluß erreicht, da die Wundlücken im Bereich der Epidermis schon geschlossen sind. In Wirklichkeit spielt sich ein Grenzkampf ab, der mit dem fortschreitenden Unterliegen des überpflanzten Salamanderepithels eine immer stärkere Einkreisung von dessen Resten bewirkt, ohne daß dabei in der Nähe irgendwelche entzündliche Zeichen in Form von Zellansammlungen wahrnehmbar wären; auch ist bemerkenswert, wie die Neubildung von körperzugehörigem Deckepithel ohne entsprechende Mitwucherung eigenen Gefäßbindegewebes und entfernt von diesen Nährquellen flott weiterschreitet. Subepidermoidal sind aber noch keine Lücken zwischen den individualfremden Teilen überbrückt. Immer noch besteht unverändert und zellarm jenes erste Wundmagma. Keine Spur einer Eiterung ist zu bemerken. Der Zerfall der überpflanzten Muskulatur macht rasche Fortschritte, während das fremde Korium nur seine Kerne allmählich einbüßt, sonst aber keine Veränderung (weder Quellung noch Verminderung) zeigt.

Befund bei einer Versuchsdauer von 14 Tagen (Nr. 346). Fig. 2.

Scheinbar vollständige Verwachsung des Transplantates im Wundboden mit ununterbrochener Überhäutung. Eine organische Verbindung besteht aber bei genauerer Betrachtung nirgends: in Wirklichkeit ist das fremde Integument nur oberflächlich angeschlossen an die Elemente des Wirtes; es ist im ganzen schon wesentlich verkleinert und zwar besonders durch Abnahme der Muskelschicht und durch Substitution der Oberhaut, das Pigment der Cutis ist unverändert, die Cutis selbst von der Seite her wahrscheinlich auch etwas verkleinert (s. unten), in ihrem Innern anscheinend von unverändertem fibrillärem Bau, mit noch erhaltenen vereinzelten ruhenden Kernen.

Entsprechend der Verkleinerung des Transplantats, von dem nur die Pigmentschicht annähernd in alter Breite erhalten ist, haben die Wirtsgewebe durch seitliches (bzw. körperlich gedacht, durch von allen Seiten ringförmig herankommendes und nachschiebendes) Wachstum in der Fläche zugenommen. So ist nicht nur die Überhäutung mit Axolotl-Epidermis durch Substitution der Salamanderhaut fortgeschritten, sondern im Bereich des alten Wundrandes hat ein Längenwachstum von Wirtsepidermis stattgefunden. Diese Zunahme läßt sich am besten aus der Vergrößerung der Entfernung der Stümpfe der subepidermoidalen bindegewebigen Grenzlamelle der Axolotlhaut vom Transplantat erkennen. Die Überhäutung durch die Wirtsepidermis hat verhältnismäßig geringe Fortschritte (gegenüber dem vorigen 9 Tage jüngeren Präparat) gemacht: in der Hauptsache hat sich noch die Salamanderepidermis erhalten, allerdings stark in Unordnung mit gequollenen Epithelien und Verlust der Oberschicht.

Die transplantierten Muskeln haben an Zahl sehr abgenommen, sie sind jetzt alle im Zerfall, soweit sie überhaupt noch vorhanden sind. Ihre Kerne sind pyknotisch oder zerbröckelt, dabei ist sowohl an der Faser, wie an den Kernen wieder der große Unterschied im Grad der Auflösung bei ganz benachbarten Elementen zu bemerken. Von der Axolotl-Muskulatur, die unmittelbar darunter liegt, ist kaum noch eine Faser in Auflösung begriffen, im ganzen liegt sie als geschlossener und gesunder Komplex vor. Auch jetzt sind weder hier in den Resten

beschädigter Stellen, noch in der transplantierten, fremden Muskulatur Wanderzellen in nennenswerter Zahl; unter ihnen da und dort Erythrozyten, zweifellos vom Wirt stammende. Sie müssen vom Rande des Transplantats eingeschwemmt sein, woselbst umfänglichere Blutungen liegen, mehr als in den früheren Stadien. Freilich ist nicht alles, was auf den ersten Blick dabei als Blutung erscheint, wirklich eine solche. Vielmehr ergibt sich bei genauerer Betrachtung, daß nur im Bereich der unmittelbaren Grenzen des Transplantats freies Blut ergossen ist, und zwar in Lücken jener plastischen Masse, die wir schon kurze Zeit nach der Operation dort vorgefunden haben. Ja, es scheint, als ob in dieser neue Lücken aufgetreten wären, die von Blutkörperchen und zwar z. T. extravasierten ausgefüllt werden; ob sie vielleicht auch von ihnen gebildet werden, oder ob sich

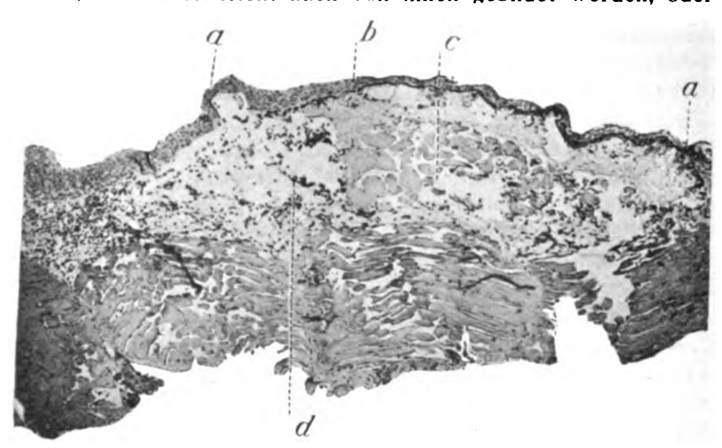


Fig. 2. Heteroplastik von Salamanderhaut auf Axolotl. Nach 14 Tagen. *a-a* Grenzen der ursprünglichen Ausdehnung der transplantierten Haut. *a-b* Von Axolotl-Epidermis überwucherte Strecke des Transplantats. *c* Fortgeschrittene Auflösung der fremden (Salamander)-Muskulatur. *d* Lückenbildung in dem plastischen Exsudat der Berührungsfläche der individualfremden Teile. Die sichtbaren Kerne sind fast nur solche von Erythrozyten.

die Masse zusammenzieht und Spalten entstehen, ist fraglich; die Masse selbst sieht sonst gegenüber jüngeren Stadien des Prozesses nicht verändert aus. Im ganzen kann man also sagen, daß das Transplantatstück nur schwach mit den Wirtsgeweben verklebt ist und daß zwischen den verklebenden Strängen freies Blut ist. Vereinzelte ins Innere des Transplantats eingeschwemmte Blutkörperchen des Axolotl beweisen, daß eine gewisse Saftdurchströmung vorhanden ist (wenn sie vielleicht auch nur durch Stoffaustausch und die Bewegungen des Tieres passiv bewirkt wird). Solche verschleppten Blutkörperchen zerfallen auch jetzt noch ebenso, wie es in den Frühstadien beschrieben wurde (s. oben).

Während aber in unmittelbarer Nähe des Transplantats die Lücken in dem plastischen „Wundleim“ wandungslos sind, erkennt man gegen das alte Wirtsgewebe zu, daß die Blutzellen begleitet sind von ausgezogenen Spindelzellen; diese legen sich häufig mit ihren Ausläufern an schon vorhandene Wände jener Lücken an; andere spindelige Zellen liegen für sich oder in parallelen Haufen, ohne jene Anordnung von vorhandenen Spalträumen, vielmehr unmittelbar in die plastische Masse eingelagert, diese bekommt eine gewisse Orientierung, indem in ihr Verdichtungsstreifen in der Richtung parallel der Hautoberfläche entstehen. Dieser Vorgang des Auftretens von Blut und spindeligen Wanderzellen ist seitlich am Transplantat stärker als unter demselben und die Hauptmasse der neu angesammelten Zellen schießt aus dem alten Wundrande der Cutis ein. Von besonderen Zellformen sind nur noch eosinophil grob gekörnte Rundzellen, ziemlich weit entfernt vom Transplantat, zu nennen.

Zusammenfassung des Befundes nach 14 Tagen.

Die Verdrängung des körperfremden durch das eigene Epidermisepithel hat langsame Fortschritte gemacht, hingegen der Zerfall der Muskulatur rasche, wobei wieder auffällt, wie außerordentlich verschieden

schnell er die einzelnen fremden Fasern angreift: neben halb und ganz zerfallenen sind solche mit leidlich erhaltener Struktur. Dies spricht sehr für einen nicht durch Selbstauflösung, sondern durch Andauung von außen bewirkten Untergang und auch das feinere morphologische Bild spricht in diesem Sinne, da viele Elemente geradezu halb angefressen und im übrigen noch wohlerhalten erscheinen. Immer noch vermißt man hier wie sonst in der Wunde stärkere Zellanhäufungen, wohl aber tauchen jetzt am Wundboden (der von körpereigenen Zerfallsprodukten der dort zerstörten Muskulatur ganz gereinigt ist) Spindelzellen auf. Ihnen voraus erscheinen aber in Spalten des starren Wundsaftes neue Mengen von roten Blutkörperchen, zahlreicher als in den ersten Stadien und sicherlich nicht von der Operation herrührend, sondern frisch aus den Wundrändern in die Exsudatmasse ausgetreten. Da sie hier größere Spalten erfüllen als vorher vorhanden waren, so erhebt sich die Frage, auf welche Weise diese Hohlräume entstehen. Nur ein Teil von ihnen ist, und dazu nicht einmal allseitig, von Wanderzellen endothelialer Form bedeckt und man erhält bei genauerem Zusehen den Eindruck, als ob zuerst die Räume in der Exsudatmasse vorhanden wären und als ob erst nachträglich eine Endothelialisierung stattfände. Auch der Zerfall von roten Blutkörperchen, der in den ersten Versuchen schon auffiel, währt noch an. Noch rührt sich nichts, was man als Regeneration ansprechen könnte, erst die ersten Anfänge einer Lückendeckung durch Bindegewebe sind vorhanden.

Befund bei einer Versuchsdauer von 17 Tagen (Nr. 350). Fig. 3.

Das Transplantat ist gegenüber dem vorigen Stadium an Masse weiter zurückgegangen, die Epidermis freilich nicht merklich mehr substituiert als bei 14 Tagen. Hingegen ist die Salamander-Muskulatur noch mehr geschwunden, stellenweise restlos aufgelöst, andere Stellen freilich in einzelnen Faserstücken auffällig gut erhalten, an einer Faser noch Andeutung von Längs- und sogar von

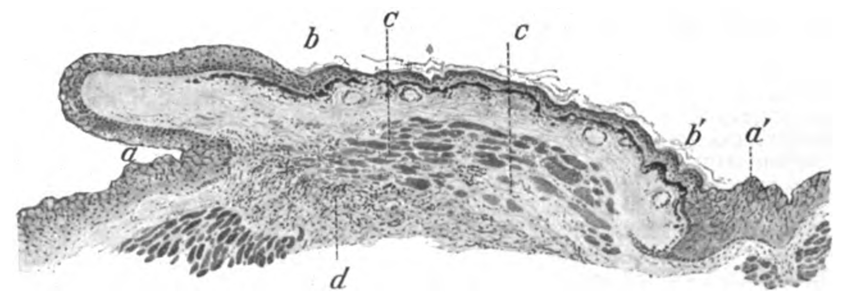


Fig. 3. Heteroplastik von Salamanderhaut auf Axolotl. Nach 17 Tagen. Äußerliche Einheilung: *a-a′* Ursprüngliche Orte der Schnittränder. *b-b′* Reste der noch nicht von Axolotl-Epidermis überwucherten Salamanderhaut. *c* Einschmelzende Salamandermuskulatur. *d* Gefäßloses wucherndes Bindegewebe des Axolotl am Wundboden. (Keine Leukozyten.)

Querstreifung. Auch der subkutane Bindegewebsstreifen hat in der Flächenausdehnung abgenommen, ohne daß man sehen könnte, auf welche Weise die Verkleinerung geschieht. Zellige Ansammlungen sind an ihm weder an den Stumpfenden in der Nachbarschaft des Wirtsgewebes noch in der Mitte vorhanden. Zum ersten Male bemerkt man aber auch Beseitigungsvorgänge am Pigment: ganz vereinzelte, zweifellos vom Wirt stammende Wanderzellen bemächtigen sich an den freiliegenden Stellen der Kutis der dort erreichbaren Pigmentlager und schleppen sie nach Phagozytose ab. Offensichtlich handelt es sich um Leukozyten, eine nennenswerte Zahl von solchen ist aber nicht vorhanden, dieser Vorgang ist nur äußerst spärlich wahrzunehmen. In Blutgefäßen der Kutis sind intakte rote und

weiße Blutzellen wahrzunehmen; da Kapillaren überhaupt nur in geringer Zahl, andere Gefäße gar nicht vorhanden sind, so ist nicht sicher ausfindig zu machen, ob diese, wohl alten, Gefäße des Transplantats neuen Inhalt vom Wirt erhalten haben. Zweifellos ist aber auch das Vorhandensein von Axolotl-Erythrozyten in Spalten des Transplantats ohne endotheliale Wand. In diesem Versuch hat an einem Rand der Wunde die Wirtsepidermis sich aufgeworfen und ist in Form einer starken Falte in die Höhe gewachsen. Die Falte hängt über den ursprünglichen (jetzt verschlossenen) Wundrand herüber und bildet im Innern eine von unfärbbarer Flüssigkeit gefüllte zellenfreie Blase; ihre Decke wäre also lediglich aus Epithel des Axolotls gebildet, das sich durch Diffusion ernähren muß.

Der Boden und die Seitenwände der alten Wirtswunde sind nun auch viel reicher an Spindelzellen und an einkernigen Wanderzellen, wieder ärmer an Leukozyten geworden. Es bestehen sichere Übergänge der runden Mononukleären in Spindelzellen und es ist kein Unterschied zu den Zellen spindeliger Form zu finden, die sich zu Gefäßwandzellen umbilden. Faserbildung ist erst in den ersten Anfängen neben gewissen Spindelzellen zu sehen. Eosinophile Wanderzellen sind wenige im Rand der vom Wirt kommenden Zellansammlungen; daselbst erfolgen auch Zerbröckelungen und Entkernungen von roten Blutkörpern und ebendort sind auch Wanderzellen mit körnigem braunem Pigment. Zwischen der untergehenden Muskulatur des Salamanders sind jetzt auch etwas mehr Wanderzellen als früher, aber immer noch spärlich; von einer richtigen Infiltration kann entfernt nicht gesprochen werden.

Zusammenfassung des Befundes nach 17 Tagen.

Der Unterschied gegenüber dem vorigen Versuche von vierzehntägiger Dauer ist natürlich nicht groß. Zum erstenmal erscheinen aber wieder merklich gefüllte Kapillaren im Korium des Transplantats, welche es wahrscheinlich machen, daß der Blutkreislauf des Wirtes Anschluß an das Gefäßsystem des Transplantats gefunden hat, dies würde in der Tat auch dem im Wundrand zu verzeichnenden weiteren Einschießen von blutgefüllten (nur zum Teil kapillären Charakter tragenden) Bluträumen entsprechen. Auch die Anzahl der freien Spindelzellen nimmt zu und es zeigen sich die ersten Faserbildungen neben ihnen.

Befund bei einer Versuchsdauer von 20 Tagen (Nr. 347).

Die Transplantationsstelle erscheint makroskopisch als ein kleiner versenkter Wulst mit erhabenen Rändern, mikroskopisch ist völlige Überhäutung vorhanden, die Epidermis ist jetzt ganz vom Axolotl geliefert, aber in einer morphologisch für diesen ungewöhnlichen Form: sie besteht nämlich nur aus einer einzigen Art von Epithelien, die gekantet mit Interzellulärbrücken verbunden aneinander stoßen; nur selten trifft man auf die sonst der Axolotloberhaut eigentümlichen großen, grobgekörnten Schleimzellen; durch diese Vereinfachung erhält die Epidermis eine gewisse Aehnlichkeit mit der durch Substitution beseitigten Salamanderhaut, zumal die obersten Lagen anscheinend dauernd lamellär abgestoßen werden. Ohne zusammenhängende Grenzmembran stößt die neue Epidermis an die erhaltene Pigmentschicht des Salamanders; diese zeigt da und dort eingelagerte Spindelzellen. Die Hautdrüsen sind erhalten, zeigen ziemlich weite Lichtung und hohe, vakuolär durchsetzte Epithelien. Die Kutis ist ebenfalls in fast unverminderter Ausdehnung erhalten; unter ihr die letzten Reste der Muskulatur in Form eines einzigen Faserstückes mit erhaltener Längsstreifung und mehrerer kleinerer Faserbruchstücke von scholliger und zerklüfteter Beschaffenheit. Um diese und in der Unterlage des Transplantats eine jetzt bereits zur größeren Ruhe gekommene Wucherung von Bindegewebe und Blutgefäßen, spärliche Wanderzellen, wenig Fasern und eine stärker durch Spindelzellen und die dünnwandigen jungen Kapillaren aufgeteilte Grundsubstanz, gegen die körpereigene Muskulatur bildet die Schicht darüber liegenden Granulationsgewebes dichte Zellager von spindeligen Elementen, in den Kernen der Muskulatur rührt sich da und dort eine amitotische Vermehrung.

Im ganzen genommen erhält man den Eindruck, als ob auch jetzt noch eine wirklich organische Verbindung ausgeblieben wäre und als ob man den zusammengeschmolzenen Rest des Transplantats herausheben könnte, wenn man erst den Epidermisdeckel, der sich über ihm geschlossen hat, entfernen würde. Man

würde dann ein Stückchen pigmentbedeckter Kutis als Überbleibsel des transplantierten Salamander-Integumentes leicht aus einer schwachen Verklebung herausschälen können.

Weder beteiligten sich Elemente des Transplantats an der Vereinigung mit dem Wirt, noch ist eine wirkliche Substitution (außer in der Epidermis) bisher in Form von Durchwachsung zustandegekommen.

Zusammenfassung des Befundes nach 20 Tagen.

Die Epidermis des Transplantats ist nun völlig durch diejenige des Wirtes ersetzt, dabei ermangelt die Axolotloberhaut der feineren Differenzierung; dasselbe hat Schaxel für die Epidermisierung nach einfacher Wundheilung hervorgehoben. Von der überpflanzten Muskulatur verschwinden eben die letzten immer noch sehr unterschiedlichen Reste, das fibrilläre Bindegewebe des Koriums und die Pigmentschicht des Salamanders stehen als unveränderliche Ruinen des ganzen Transplantats, umgeben von einem bereits fibrillär ausreifenden, immer reichlicher gewordenen Narbengewebe; das ursprüngliche Wundexsudat besteht nach wie vor als Einbettungsmasse des Fremdkörpers, ist aber jetzt noch mehr von Blutkapillaren durchzogen. In den gesäuberten körpereigenen Muskelstümpfen rührt sich die erste Vermehrung der Kerne. Entzündliche Rundzellinfiltrate fehlen nach wie vor fast ganz.

Befund bei einer Versuchsdauer von 23 Tagen (Nr. 349). Fig. 4.

Dieser Versuch zeigt im Vergleich mit der bisherigen Reihe kein weiteres Abklingen des Einheilungs- bzw. Auflösungsprozesses, sondern stellt trotz seiner 23tägigen Dauer ein unreiferes Stadium dar. Er gleicht etwa dem Versuch 350/a

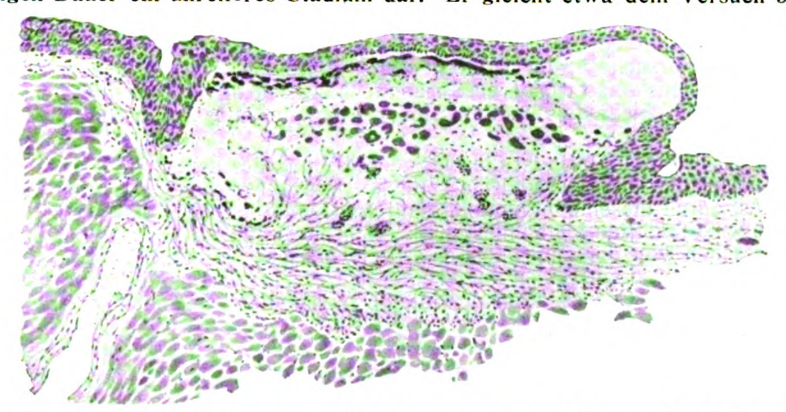


Fig. 4. Heteroplastik von Salamanderhaut auf Axolotl. Nach 23 Tagen. Die Salamanderepidermis ist durch Überwucherung der Axolotl-Epidermis bereits ganz substituiert. die darunter liegende Pigment- und Cutisschicht ganz unverändert, weiter die Muskulatur des Salamanders fast resorbiert; die nicht resorbierten Teile durch junges Bindegewebe vom Wundboden ganz isoliert und von einem plastischen fast zellfreien Exsudat durchtränkt.

von 17 Tagen. Woher dies rührt, ist nicht ohne weiteres klar; es mag sein, daß das etwas größere Ausmaß des transplantierten Stückes Schuld daran ist. Jedenfalls finden sich hier erheblichere Muskelreste, als im vorigen Experiment von 20tägiger Dauer. Die meisten Fasern sind freilich aufgelöst, an ihrer Stelle Lücken, die von irgendeiner Flüssigkeit gefüllt sind. Die Epidermis ist vom Axolotl ganz ersetzt und zwar in diesem Fall aus gut ausdifferenzierten, mit typischen grobkörnigen Schleimzellen besetzten Epithellagen bestehend.

Auch die körpereigenen Muskelfasern sind durch zellfreie Spalten auseinandergedrängt, welche wahrscheinlich eine unfärbbare Flüssigkeit enthalten, die Fasern sind aber nicht verändert. Zwischen den körpereigenen Muskellagen und der in Auflösung begriffenen Salamander-Muskulatur ist eine schon faser-

bildende Schicht junger Bindegewebszellen am Grunde des Wundbodens ausgebreitet. Sie verbindet sich wie in allen bisher geschilderten Versuchen mit den Muskelinterstitien am Wundboden und mit den Stümpfen der durchschnittenen Kutis im Wundrand.

Durch übermäßiges Wachstum ist die Axolotloberhaut nach der Ueberhäutung des sich verkleinernden Transplantats in einer Blase vom letzteren abgehoben, so daß ihre weitere Ernährung nur durch diese hindurch mittelst Osmose und Diffusion erfolgen kann.

Zusammenfassung des Befundes nach 23 Tagen.

Soweit dieser Versuch nicht, wie geschildert, aus dem Rahmen der übrigen Versuchsserie heraustritt durch eine gewisse Unreife des Gesamtbefundes, vervollständigt er das bisherige Bild und führt es in gewisser Beziehung weiter. Etwas Neues bietet er nicht.

Befund bei einer Versuchsdauer von 29 Tagen (Nr. 348).

Die Einheilung des nicht resorbierten Teiles des Transplantats ist vollendet; resorbiert ist die Muskulatur vollständig, die Pigmentschicht wird sehr langsam weiter durch wenige Wanderzellen abgebaut. Die Cutis erscheint noch immer so gut wie nicht verkleinert, sie ist umgeben und durchzogen von dünnen Kapillaren mit normal aussehenden Endothelien, so daß jetzt zweifellos auch in histologischer Weise von einem organischen Anschluß an den Wundboden gesprochen werden kann. Zwischen den Fibrillen der Cutis tauchen nun da und dort auch merklich mehr Fibroblastenkerne auf, deren Herkunft nicht auszumachen ist. Da sie in den seitlichen und untern Lamellen der verpfropften Cutis reichlicher als in der Mitte und oben sind, ist es wahrscheinlich, dass sie zugewanderte Elemente sind, zumal in den vorhergehenden Stadien die ganze Lage kernlos war. Das Wundgewebe des Pfropfbodens ist ganz ausgereift, faserig, enthält wenig Wanderzellen, überhaupt Rundzellen; am Boden der ursprünglichen Wunde, aber auch unter ihrem Rande in einem garnicht verletzt gewesenen Bezirk wird eine Erscheinung deutlich, die im vorigen Versuch gerade in ihren ersten Anfängen sichtbar war, nämlich eine Brut junger Muskelfasern, deren Zusammenhang mit alten Fasern zuweilen deutlich ist; es geschieht dies nur an Stellen, wo die alte Muskulatur an lockeres Bindegewebe anstößt.

Auch in dieser Serie ist die blasige Abhebung der neuen Epidermis am Rand der Transplantationsstelle und die seitliche Unterwucherung des Transplantationsbezirkes durch dieselbe Axolotloberhaut zu bemerken. Mittelst Massonscher Färbungen (Trichrom-Metanilgelb und Trichrom-Anilinblau) ist festzustellen, daß — abgesehen von der zunehmenden Durchwachsung mit Zellen — die ursprüngliche Gallertmasse am Boden der Wunde in unverminderter Menge vorhanden ist und sich in feine Grenzspalten der alten Transplantatreste hinein erstreckt.

Zusammenfassung des Befundes nach 29 Tagen.

Mit diesem Versuch schließt diese Versuchsserie über Heteroplastik beim Axolotl mittelst gattungsfremder Hautüberpflanzung ab.

Von dem ursprünglichen Transplantat ist die Epidermis und die Muskulatur verschwunden, erhalten sind die Pigmentschicht und die fibrillären Elemente der Cutis. Diese letztere erscheint nun wieder mit spärlichen spindeligen Elementen ausgestattet, die wahrscheinlich zugewandert sind. Hier bleibt also ein Element, das dem fremden Gewebsstück angehört hat, erhalten und erscheint so verlebendigt. Im übrigen ist durch den jetzt zweifellosen Anschluß der ursprünglich fremden Bezirke an die Zirkulation auch die unmittelbar unter der neuen Epidermis liegende, noch vom Salamanderpigment erfüllte Schicht der Cutis durchblutet. Die Einheilung des unzerstörbaren Anteils und die Zerstörung des nicht erhaltungsfähigen Anteils ist vollendet; die Regeneration stellt sich an den Muskeln deutlich ein.

Die folgenden Versuche stellen Kontrollen der bisher geschilderten Experimente über Heteroplastik bei Gattungsverschiedenheit dar. Es schließt sich zunächst ein Versuch an, der unmittelbar mit dem vorigen vergleichbar ist, weil er dieselbe Dauer hatte, der Unterschied ist nur der, daß eine Homoplastik vorliegt, indem ein Integumentstück eines weißen Axolotl auf einen anderen weißen Axolotl überpflanzt wurde.

Befund bei homoplastischer Transplantation beim Axolotl nach 28 Tagen (Nr. 356 b).

Ein Vergleich mit der Heteroplastik von Versuch 348, bei welchem vor 29 Tagen Salamanderhaut auf Axolotlhaut übertragen war, ergibt, daß in der Resorption der überpflanzten Muskulatur kein Unterschied besteht, auch die artgleiche, wenn auch individualfremde Muskulatur hält sich in dem Integumentstück nicht, sondern geht histolytisch zugrunde; es sind so gut wie keine Reste mehr vorhanden; auch hinsichtlich der Überhäutung sind beide Fälle von Homo- und Heteroplastik insofern gleich, als nach dieser Zeit die Deckung vollständig ist. Daß auch die individualfremde Epidermis nicht gelitten wird, ist höchstwahrscheinlich, aber viel schwerer zu beweisen; die allmähliche Substitution eines Elementes durch ein morphologisch ganz gleichartiges verhindert den genauen Nachweis des Untergangs des ersteren; für den Ersatz der individualfremden Oberhaut durch die eigene spricht das Vorhandensein der Randwülste und des übermäßigen Längenwachstums der Epidermis am Rande der Wundstelle; schließlich liegt auch ein viel üppigeres, höherschichtiges und stark granuliertes Epithel als in der normalen Umgebung der Stelle vor.

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber der gleich alten Heteroplastik besteht in dem geringen Grad von abkapselnder Bindegewebsbildung: am alten Wundboden im Bereich der Berührungsstelle der einander fremden Teile befindet sich nur eine ganz schmale und nicht einmal ganz zusammenhängende Lage von reifenden Spindelzellen. Auch aus den Wundrändern schießt seitlich kein Strom von Bindegewebe herein. Organisation und Vaskularisation fehlen also so gut wie ganz. Anläufe zu Regeneration bzw. zur sonstigen Deckung des bereits älteren Defektes sind kaum vorhanden, nur am Rande der Muskeln rührt sich die neue Faserbildung stellenweise. Zwischen jener dünnen bodenständigen Zellage und der neuen Epidermis ist ein von Flüssigkeit oder vielmehr von einer fast zellfreien plastischen, im Hämalaun-Eosin-Präparat ungefärbten Masse ausgefüllter Raum, in dem sich einige ganz wenige Lücken, noch spärlichere dünnwandige Kapillaren und einzelne Spindelzellen, sowie feinste Fäserchen (Spannungs- oder Rißstellen jener Masse?) sich finden. Von Rundzellen nur im Wundboden ein paar polymorphkernige und rundkernige Zellen.

Die nächste Kontrolle besteht in einer 10 Tage alten Heteroplastik mit Rassendifferenz der Individuen: es wurde Haut eines unpigmentierten Axolotl auf einen pigmentierten übertragen. Sodann folgt eine letzte Kontrolle, bei der umgekehrt das Verhalten überpflanzter Haut von schwarzem Siredo auf weißen Siredo nach 14 Tagen untersucht wurde.

Befund einer 10 Tage alten Heterotransplantation bei Rassendifferenz (Nr. 354).

Die Wunde ist geschlossen durch Zusammenschluß der Oberhäute, in der Tiefe ist nirgends eine gewebliche Verbindung zwischen Pfropfreis und Wundboden zu bemerken. Zwischen ihnen ist eine plastische Masse, welche Spalten

und Hohlräume besitzt, in denen sich massenhaft rote Blutkörperchen befinden; ganz selten ist eine fibroplastische Wanderzelle zu bemerken, nur in den unmittelbar an die Wirtsmuskulatur anstoßenden Interstitien ist eine schwache örtliche Vermehrung von Spindelzellen zu bemerken. Ausnahmsweise fangen auch die hier benachbarten Spalten der plastischen Masse an, sich mit Wanderzellen auszukleiden. Die Muskulatur des überpflanzten Stückes ist in vollem Zerfall: zerklüftet, zerfasert, die Fasern wie zerfressen, ausgefranst, von ihren Hüllen entblößt, ohne Kerne, dazwischen weite, scheinbar leere Zwischenräume; nur spärliche wandernde dicke Spindelzellen und eingeschwemmte rote Blutkörperchen sind da und dort zu sehen; nirgends eine Eiterung, kaum eine Spur von leukozytoiden Zellen. In den wenigen Kapillaren der fremden Cutis scheint schon neues Blut zu zirkulieren.

Die Verhältnisse der Hautdecke sind am schwersten zu beurteilen, die Gegend der Einschnitte, also die ursprüngliche Grenze des Transplantats an leistenartigen Verdickungen der Oberhaut festzustellen; jedoch ist kaum zu entscheiden, wie sich die Wirtshaut der rassenfremden Pfropfhaut gegenüber verhalten hat; daß sie, wie in der Versuchsserie über Heteroplastik mit Artdifferenz (Salamanderhaut gegen Axolotlhaut) eine Neigung zur Unterwucherung des Transplantats vom Wundrand her hat, ist deutlich; wie weit aber die Überwucherung von seiten der Wirtshaut gediehen ist, ist nicht klar. Die Pigmentlosigkeit des weißen Siredo (in diesem Falle der Pfropfhaut) betrifft nur die Cutis, vermag also innerhalb der Epidermis kein Kennzeichen von deren Zugehörigkeit zu dem einen oder andern zu liefern.

Zusammenfassung.

Verglichen mit der Serie von artdifferenter Pfropfung ergibt sich zwar hinsichtlich des Schwundes der Muskeln kein deutlicher Unterschied; deren Histolyse scheint das gleiche Tempo zu haben, wohl aber sind die Gewebs- und Gefäßwucherungen bei Rassendifferenz viel geringer als bei Artdifferenz.

Von unwesentlichen Einzelheiten abgesehen bietet dieser Versuch keine vom bisher geschilderten Verlauf abweichenden Befunde. Es sind durch irgend einen Umstand nicht unbeträchtlich mehr Blut- und Wanderzellen am Rand der Wunde, das Epidermisepithel ist verheilt; von einer frischeren Infektion jene Ansammlung abzuleiten geht also kaum an. Grundsätzlich ist an den wichtigen Vorgängen kein anderer Verlauf zeitlich oder der Art nach festzustellen als in den übrigen Versuchen. Gerade im Innern der in Auflösung befindlichen Muskulatur ist keine Eiterung zu sehen. Bemerkenswert ist, daß eine oberflächliche Schicht der transplantierten Muskeln, welche offenbar sehr stark zusammengedrängt ist, fast keine Auflösungserscheinungen zeigt. Vielleicht hängt der Grad der Verdauung von der Durchtränkungsfähigkeit ab und diese ist wohl bei kompakter Beschaffenheit eines Muskelstückes geringer als am gelockerten Rand eines solchen. Die Epidermoidalisierung ist ebenso schwer, d. h. nur unsicher zu beurteilen, wie im vorigen Versuche.

Wenn wir nun zur Betrachtung der Ergebnisse aus diesen Versuchen schreiten, so seien zuerst einige wenige Bemerkungen hinsichtlich des Transplantationsergebnisses vorausgeschickt, bevor wir uns unserer eigentlichen Aufgabe, ihrer Kennzeichnung hinsichtlich des Entzündungsproblems, zuwenden. Es hat sich in Bestätigung anderer Arbeiten (Wetzel, Groß, J. Born, Schöne, Winkler), auf die hier nicht näher eingegangen werden kann und die man z. T. bei D. Barfurth und Borst angeführt findet, herausgestellt, daß die für den Menschen und die anderen Säuger empirisch-klinisch und experimentell

bereits feststehende Tatsache von der Unmöglichkeit hetero- und homoplastischer Erfolge auch für die Kaltblüter, speziell für die Salamanderarten gilt. Nebenbei bemerkt, gilt dies sogar für Wirbellose bis zu einem gewissen Grade (Korschelt, Joest). Wo entgegengesetzte Ergebnisse mitgeteilt werden, fehlen, wie z. B. bei Weigl, mikroskopische Beschreibungen, ohne die ein Gelingen heteroplastischer Überpflanzungen nicht mit genügender Sicherheit behauptet werden kann. Über die Ursache der Unverwendbarkeit individualfremder Gewebe zur Deckung von Gewebslücken sagen die vorliegenden Versuche nichts Neues aus; die Form der Reaktion auf dieselben von seiten des Empfängers ist eine verschiedene: im Bereich des Epithels eine Verdrängung, im Bereich des Mesoderms die der isolierenden und auflösenden Entzündung. Aber selbst von den mesodermalen Anteilen werden nicht alle beseitigt; die Gründe dafür sind nicht ganz durchsichtig. Der Gegensatz zwischen der rasch und vollständig sich auflösenden transplantierten Muskulatur und des so gut wie vollständig sich erhaltenden Cutisbindegewebes könnte auf verschiedener Lösbarkeit beruhen oder auf einem verschiedenen Grad von biochemischer Fremdheit sowie auf Unterschieden in der Überlebensfähigkeit. Was zunächst die letztere anlangt, so besitzt zweifellos die Muskulatur diese Fähigkeit nach allem, was wir auch von der Empfindlichkeit der Muskulatur bei Ischämie im menschlichen Körper wissen, nur in geringem Maße und der verhältnismäßig späte Anschluß des Gefäßsystems bei den vorliegenden Transplantationen kommt sicher erst zu einer Zeit, wo die Muskulatur infolge Erschöpfung der Nährstoffe zugrunde gegangen wäre, selbst wenn die Unterernährung der einzige Grund ihres Zerfalles wäre. Die Erhaltung der fibrillären Anteile des Koriumbindegewebes, die dazu in so auffälligem Gegensatz steht, ist vielleicht nichts anderes als der Ausdruck ihrer fehlenden oder geringfügigen Vitalität überhaupt; die zugehörigen Zellen gehen ja langsam zugrunde und an ihre Stelle setzen sich verhältnismäßig spät körpereigene Spindelzellen des Wirtes. Es scheint, als ob diese stark gelatinisierten Gewebsanteile wie die Fibrillen des Bindegewebes weder autolytisch noch heterolytisch leicht angegriffen werden; schreiben wir (s. unten) dem Wundsaft des Empfängers histolytische Funktionen zu, so sehen wir ihre Wirkung jedenfalls an dem leimgebenden Bindegewebe versagen; aber dies kann nicht der einzige Grund seiner Erhaltung sein; würde es überhaupt als Fremdkörper wirken, so müßte es bald von phagozytären Wanderzellen und Fremdkörperriesenzellen umgeben sein, wie es regelmäßig an nicht resorbierbaren Fremdkörpern geschieht. Maximow hat gerade auch die Fremdkörpereinheilung (Zelloidinkammer und Zelloidinröhrchen) an der Cutis des Axolotls studiert und es ist darnach kein Zweifel, daß das Salamanderbindegewebe als Fremdkörper wirken müßte, wenn es überhaupt als solches „empfunden“ würde. Es ist mithin der Schluß erlaubt, daß wegen des Fehlens irgendwelcher entzündlicher Reaktionen die Individualfremdheit der körperfremden Bindegewebsfibrillen gleich Null ist. Mit einer gewissen Vorsicht wäre dann aus der verschiedenen Wirkung der einzelnen Teile des Transplantats der weitere Schluß zu ziehen, daß, je aktiver oder je „lebendiger“ ein Gewebe ist, desto biochemisch differenter und damit desto ungeeigneter für homo- und heteroplastische Überpflanzung ist es, was ja auch durch gewisse Erfahrungen aus einem anderen Gebiete, z. B.

durch die mangelnde Artspezifität des Linseneiweißes gestützt wird. Damit würden auch die Erfahrungen beim Menschen in Übereinstimmung stehen, wonach sich Bindegewebe in viel aussichtsreicherer Weise zur Autoplastik eignet (Lexer, Rehn), als der auch bei körpereigener Herkunft von Funktion und Ernährung viel mehr abhängige quergestreifte Muskel (Eden).

Wir wenden uns nun zur Frage nach den entzündlichen Vorgängen, die zur Beseitigung einerseits, zur Einheilung der transplantierten Gewebe andererseits führen. Daß es überhaupt entzündliche Vorgänge sind, die wir nach der Transplantation zu sehen bekommen, darüber wird wohl kein Zweifel aufkommen können. Solche Entzündungen sind es ja gerade, die den praktischen Erfolg der Homo- und Heteroplastik beim Menschen und beim Warmblüter überhaupt vereiteln. Darüber ist man sich einig. Beim Kaltblüter verläuft jede Entzündung sehr viel träger, also wird sie bei einem milden Entzündungsreiz, wie ihn das mehr oder minder blutsverwandte Transplantat erzeugt, sich erst recht langsam gestalten. Es war damit Aussicht vorhanden, Vorgänge, die sich sonst zeitlich überstürzen und dadurch überdecken, auseinanderzuhalten. Maximow hat gerade gelegentlich seiner Fremdkörpereinheilungsversuche beim Axolotl bemerkt, wie die ersten entzündlichen Anhäufungen von Wanderzellen erst nach 12—24 Stunden zu sehen sind, und wie die Zahl der überhaupt sich ansammelnden Leukozyten und Lymphozyten keinen Vergleich mit derjenigen bei Entzündungsversuchen an Säugetieren aushält. Die Zusammensetzung der entzündlichen hämatogenen und histiogenen Infiltrate ist nur mit geringen morphologischen Varianten der einzelnen Zellformen die gleiche wie bei den Säugern. Da sie schon bei Maximow genügend genaue Beschreibung, freilich mit einer teilweise heute schon überholten Deutung der Herkunft der einzelnen Zellarten, gefunden hat, in den vorliegenden Versuchen auch bezüglich dieser Frage keine Entscheidung erstrebt wurde, so haben wir schon in der obigen Protokollierung der mikroskopischen Befunde absichtlich nur Sammelnamen für die vorgefundenen Zellen angewendet und wenden uns auch jetzt unserer Hauptaufgabe zu, die darin besteht, neben den zellulären Vorgängen noch ein anderes entzündliches Geschehen in seinen Wirkungen nachzuweisen, das ebenso dem Ziel der Entzündung, der Beseitigung der Fremdstoffe zu dienen scheint, nämlich eine auflösende und verdauende Wirkung des entzündlichen Exsudats. Man hat zwar auch bisher schon von Verdauungswirkungen im Bereich der Entzündung, im besonderen bei Wunden gesprochen, da man sich nur so die Auflösung beschädigter Gewebsteile und ihre Resorption in flüssiger Form erklären konnte, aber man führte sie doch auf unmittelbare Zelltätigkeit, d. h. auf Phagozytose und auf die Ausscheidung lytischer Stoffe durch die Leukozyten und Histiozyten zurück. Daneben wird der Autolyse nekrobiotischer Gewebsteile und verwandten fermentativen Vorgängen Rechnung getragen. Am schärfsten hat vielleicht Gaza diese Vorgänge formuliert. Er unterscheidet bei der Reinigung der Wunde: 1. Autolyse, 2. Heterolyse durch Fermente der Leukozyten (Leukotryptasen), 3. Histolyse oder Isolyse durch gewebseigene oder gewebsverwandte Fermente. Mit den letzteren ist z. B. gemeint, daß Bindegewebszellen unter bestimmten Umständen Fermente zu liefern vermögen, welche zur Quellung und Verflüssigung der paraplastischen Substanz führen. Es ist also ersichtlich, daß im

allgemeinen und auch bei dieser Einteilung nur mit einer unmittelbaren zellulären Wirkung und mit örtlicher Entstehung der wirksamen Säfte aus den verschiedenen Zellen gerechnet wird.

Demgegenüber gibt es aber doch Anhaltspunkte dafür, daß auch in der Gewebs- bzw. in der Blutflüssigkeit und damit natürlich im entzündlichen Exsudat ebenfalls Stoffe mit histolytischen Kräften vorhanden sind. Beim Säugetier sind sie nicht nachzuweisen, weil bei einer Entzündung im Gewebe sich an den beschädigten Gewebsteilen, noch bevor die Nekrose vollendet ist, Leukozyten und Histiozyten sammeln und wir keine Möglichkeit haben, Bedingungen zu schaffen, die entzündlichen Vorgänge ohne diese beiden Kategorien Entzündungszellen zu verfolgen. Bemerkenswert ist, daß beim aleukozytär gemachten Warmblüter (durch Thorium X) statt Abszessen Nekrosen auftreten, aber was aus den Nekrosen wird, hat bisher nicht geprüft werden können. Gerade dies wäre aber grundsätzlich wichtig zu wissen, ob beim Warmblüter histolytische Vorgänge ohne Entzündungszellen sich an Nekrobiosen anschließen können.

Beim Kaltblüter scheint dies der Fall zu sein, und läßt sich beobachten, weil die rein chemischen Vorgänge und die zellular-chemischen auseinandergerückt sind. Die physiologische Reduktion temporär funktionierender Zellen und Gewebe, wie sie bei der Rückbildung und dem Umbau larvaler Organe im Tierreiche, z. B. bei Würmern, Insekten und Amphibien, vorkommt, verläuft ebenfalls bis zu einer gewissen Stufe unabhängig von Zellen: es tritt zunächst eine vorbereitende „Histolyse" (Weismann) und dann erst eine Reinigung durch Phagozyten ein. Es ist freilich bisher unbekannt, welcher Art jener vorbereitende Prozeß ist, bei dem die Gewebe eine Desorganisation erfahren und offenbar einer Nekrobiose anheimfallen. Die Identität mit der Autolyse konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden, z. B. durch v. d. Heyde am Kaulquappenschwanz.

An den transplantierten Gewebsteilen, die der Resorption verfallen, wie der Muskulatur, hat man nicht den Eindruck, daß es sich lediglich um Autolyse handelt. Schon rein morphologisch scheint mir etwas anderes vorzuliegen, soweit ich es mit der mir mikroskopisch bekannten Autolyse der Muskeln von unseren warmblütigen Versuchstieren und vom Menschen vergleichen darf. Für Heterolyse spricht im Gegenteil der ganz unregelmäßige Zerfall der Fasern, wo in Fasergruppen, besonders im Innern einzelne Elemente ihre Struktur behalten können, während andere sie verloren haben oder schon molekular zerbröckeln; auch der Befund, daß im Transplantat die in das entzündliche Exsudat unmittelbar eingetauchten Randfasern zuerst und am stärksten zerfallen und verschwinden, sowie daß sie dabei wie angefressen, durchlöchert, zernagt erscheinen, spricht entschieden für einen Verdauungsvorgang von außen.

Liegt aber, wie es den entschiedenen Anschein hat, ein heterolytischer Vorgang vor, dann kann er nur auf humoralen Wirkungen beruhen, da fermentativ tätige Zellen zum großen Teil gar nicht, zum Teil in ganz geringer Menge und zeitlich erst so spät anzutreffen sind, daß sie nicht als die Träger jener histolytischen Wirkungen angesehen werden können. Zu sehen sind diese Faktoren nicht. Zwischen Transplantat und Wundboden ist mit besonderen Färbungen (s. oben) eine homogene starre

Masse nachweisbar, die wie eine Gallerte sich zwischen die einander individualfremden Teile einschiebt; ihre Konsistenz im unfixierten Präparat ist fraglich. Fibrin ist darin nicht nachweisbar. Sie enthält mit der Dauer des Versuchs zunehmend reichliche Spalten, in denen rote Blutkörperchen eingeschwemmt werden und welche später zu Kapillaren umgewandelt werden; daß eine Flüssigkeitsströmung stattfindet, ergibt sich aus der Beobachtung, daß rote Blutkörperchen des Axolotls aus diesen Spalten bis in Spalten des Transplantats eingeschwemmt werden. Daß gewisse Schwankungen der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeit, in der diese extravasierten Blutkörperchen suspendiert sind, erfolgen, kann man daraus schließen, daß durch eine Reihe von Tagen an solchen Erythrozyten Entkernungen und sonstige Zerfallserscheinungen (Zersprengungen) verfolgt werden können. Einer anderen Erscheinung sei noch in diesem Zusammenhang gedacht: dies sind Abschnürungen von Protoplasmafortsätzen von leukozytoiden Elementen. Es ist dies jedenfalls derselbe Vorgang, den schon Ranvier bei Kaltblütern beobachtet und der ihn zu der Bezeichnung „Klasmatose" und „Klasmatozyten" veranlaßt hat. Maximow hat meines Erachtens mit Unrecht den Vorgang bezweifelt und ihn als Täuschung angesehen, bzw. erklärt, es handle sich nicht um wirkliche Abschnürung; es blieben, so meint er, diese Teile mit feinen Fäden mit dem Protoplasma in Verbindung. Ich glaube aber doch aus der völligen Abkugelung der Körper die Ranviersche Auffassung bestätigen zu können. Der Befund sei nur deshalb erwähnt, weil alles erwähnenswert ist, was morphologisch für eine besondere Beschaffenheit des flüssigen Exsudates am Transplantat spricht.

Wir können also aus diesen Beobachtungen mit Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß bei der Entzündung neben und vor den Entzündungszellen im entzündlichen Ödem gelöste Substanzen wirksam sind, die der Gewebsreinigung dienen.

Ein zweiter Punkt, auf den die Entzündung um das Transplantat bei unseren Versuchen die Aufmerksamkeit zu lenken vermag, ist die Beschaffenheit dessen, was man Granulationsgewebe nennt. Man pflegt es dahin zu kennzeichnen, daß es in Wunden einschießendes, gefäßreiches, junges Bindegewebe ist und ist gewohnt, die Neubildung der Kapillaren und des Bindegewebes in ihm als etwas unbedingt Zusammengehöriges anzusehen. In unseren Versuchen erscheinen beide Elemente fast reinlich getrennt: am Boden der Wunde und in den Rändern verhältnismäßig spät fast reine Fibroblastenwucherungen (auch Maximow notierte das späte Auftreten von Fibroblasten in seinen Fremdkörperversuchen am achten bis zehnten Tage!), viel früher aber die erste Bildung von Blutgefäßen; hierbei geschieht die Vaskularisation so, daß spindelige Zellen vom Typus der Fibroblasten sich an die Wand präformierter Spalten jenes plastischen Exsudats anlegen. Eine Unterscheidung zwischen diesen gefäßbildenden Spindelzellen und den Fibroblasten ist allerdings nicht zu machen. Je nach den örtlichen und zeitlichen Verhältnissen in der Wunde formen sich dieselben Zellen bald zu Gefäßwandzellen, bald zu Bindegewebsbildnern und vermögen so die beiden Funktionen des Granulationsgewebes, welche sonst gleichzeitig von ihm besorgt werden, getrennt zu erfüllen, jene beiden Funktionen, die Marchand in seinem „Prozeß der Wundheilung" scharf auseinanderhält: die Ausfüllung eines

Defektes und die Gewebsreinigung durch Lösung abgestorbener Teile. Es sei schließlich noch die Bemerkung gestattet, daß die Art und Weise, wie das letztere stattfindet, gewöhnlich auch als phagozytäre Tätigkeit bzw. durch Vermittlung von Phagozytose gedacht wird. Aber die Proliferation von Kapillaren in die zu organisierenden bzw. resorbierenden Massen hat wohl wiederum nicht nur die Bedeutung des immer weiter vorgeschobenen Transports von Phagozyten verschiedener Art, sondern schließt vermutlich (in Verfolgung des oben gekennzeichneten Geschehens) auch die damit verbundene Möglichkeit der Ausscheidung flüssiger Verdauungsmittel aus dem Plasma mit dem Exsudatstrom ein.

Schließlich sei noch darauf verwiesen, wie wenig aufgeklärt der Vorgang der Substitution der transplantierten Epidermis durch die andere ist. Eine Verdrängung durch Druckatrophie, eine durchgehende Über- oder Unterwucherung ist es nicht, auch Auflösungserscheinungen sind nicht zu beobachten, Entartung der Salamanderepithelien nur zuweilen. Die starke Abschilferung derselben führt nicht zum völligen Epithelverlust, so daß kein Epitheldefekt der Überhäutung durch die Axolotlepithelien vorausgeht, kurz, die Art des Ersatzes bleibt unklar; jedenfalls sind aber Vorgänge, die irgend einen entzündlichen oder überhaupt einen defensiven Charakter hätten, innerhalb des untergehenden Epithels nicht wahrnehmbar. Es sei dies ausdrücklich betont, weil, rein theoretisch gedacht, hier ein Beispiel vorliegen könnte, wo man parenchymatöse Entzündung im Grenzkampf beider Epithelien erwarten könnte, — wenn es eine solche gäbe. Interessant ist endlich noch der Nebenbefund des Einwachsens der Axolotl-Epidermiszellen in die Hautdrüsen des Salamanders und die Substitution auch der Drüsenepithelien. Das gleiche hat Schoene bei der Hauttransplantation an Mäusen in Form von Einwucherungen des Oberflächenepithels in Haarbalgreste gesehen.

Es könnte gegen die Gültigkeit der obigen Beobachtungen für die menschliche Entzündung der Einwand erhoben werden, daß die Verhältnisse beim Kaltblüter doch ganz anders lägen und Vergleiche doch nur in sehr allgemeinen Grenzen erlaubt seien. Demgegenüber ist nicht nur grundsätzlich zu sagen, daß die vergleichende Pathologie wohl mehr als bisher berufen sein dürfte, zur Klärung allgemein-pathologischer Fragen herangezogen zu werden, sondern es kann auch behauptet werden, daß in der vorliegenden Sonderfrage die Befunde bei Transplantationen am Menschen dieselben sind, aber nicht so klar und rein herauskommen, daß es erlaubt gewesen wäre, jene Schlüsse zu ziehen, die meines Erachtens aus den obigen Versuchen gezogen werden dürfen und denen ich für die Entzündungslehre eine gewisse Bedeutung zumessen muß. Borst hat wohl auch mit Recht in seinem zusammenfassenden Bericht über die Verpflanzung von Gewebe auf dem internationalen medizinischen Kongreß in London 1913 darauf hingewiesen, daß die lokalen Gewebsreaktionen bei Transplantationen noch nicht genügend erforscht seien. Durch das mikroskopische Studium von parabiotischen Versuchen, der physiologischen Entzündung bei der Metamorphose der Amphibien und bei Transplantationen bin ich zu dem Schluß gekommen, daß diese Vorgänge wichtig für die Auffassung der Entzündungsvorgänge sind; wenn man sie aber kennt, so sieht man, daß doch eigentlich nichts anderes dabei geschieht, als bei dem entzündeten menschlichen Gewebe, nur daß

das Verhältnis der einzelnen Teilvorgänge zu einander wesentlich klarer sich gestaltet, so daß sich der Gedanke immer wieder aufdrängt, daß die als Ausdruck einer Schädigung angesehenen oder gar als „schädlich" gedeuteten Wirkungen des Entzündungsreizes vielleicht doch auch nützlich sein könnten. Vor lauter Furcht, sich dem Vorwurf der angeblichen teleologischen Beschränktheit auszusetzen, hat man sich gescheut, in pathologisch gesteigerten Reaktionen noch etwas Zweckmäßiges zu sehen. Und doch: sollten wir nicht zunächst ein wenig ehrfürchtig vor den Naturerscheinungen stille stehen, bevor wir das Krankhafte summarisch als schädlich bezeichnen? Und so soll hier nur wieder einmal die Frage aufgeworfen werden, ob das entzündliche Ödem, ob die Blutung, ob die Nekrose wirklich nur der Ausdruck der Schädigung von Gewebsteilen sind oder ob nicht für Verlauf und Wiederherstellung auch günstige Momente in ihnen verborgen liegen. Für das entzündliche Ödem liegt die Bejahung der Frage (wie natürlich für andere Entzündungsprodukte, z. B. Fibrin, Eiter usw.) verhältnismäßig am nächsten; bisher sah man aber im Ödem nur den Faktor der Verdünnung, Verwässerung und etwaigen Neutralisierung der chemischen Entzündungsreize. Die obigen Versuche legen aber die Vermutung nahe, daß das entzündliche Ödem auch histolytische Stoffe enthält. Bei menschlichen Hauttransplantaten sind sehr ähnliche Befunde wie die oben von mir beschriebenen erhoben worden: Enderlen wie Marchand sahen in nach Thiersch übertragenen Hautläppchen blasige Räume durch Exsudation in der Epidermis auftreten, die von Exsudat mit Leukozyten erfüllt waren. — Auch Lexer erwähnt bei Homoplastik von Haut die schon am zweiten Tage auftretende seröse Durchtränkung und Leukozyteneinwanderung, „wodurch es an degenerierten Stellen zur Bildung von blasigen Räumen mit Transudat und Leukozyten" in der Epidermis kommt, und bildet eine solche Homoplastik von elf Tagen mit gröberen Vakuolenbildungen zwischen den Papillen des überpflanzten Stückes und mit entzündlichen Zellinfiltraten ab. In solchen Fällen ist wegen der letzteren natürlich nicht zu erkennen, ob und daß das Exsudat auch ohne Zellen lytische Wirkung haben kann.

Bezüglich der Blutungen im Entzündungsgebiet ist es noch schwieriger zu entscheiden, ob sie nur der Ausdruck höchster entzündlicher Durchlässigkeit sind (also die angebliche „Schädigung" der Gefäßwand verraten) oder ob sie irgend etwas zum günstigen, d. h. natürlichen Ausgang der Entzündung beitragen können. Die Frage ist hier nur aufgeworfen worden, weil in den hier beschriebenen Versuchen längere Zeit und bei zweifellos milder Entzündung Austritte von Erythrozyten in der Entzündungszone und Zerfall der extravasierten Blutkörperchen zu sehen waren. Soviel ich sehe, ist Ch. Foot der einzige, der bisher mit der Möglichkeit einer funktionellen Bedeutung von Blutaustritten gerechnet hat.

Was schließlich die Nekrosen anlangt, so ist natürlich klar, daß man von vornherein, besonders bei Untergang nicht regenerationsfähiger Elemente, nicht von einer Nützlichkeit des Absterbevorganges als solchen wird sprechen können, wohl aber ist schon öfter die Frage aufgeworfen worden, ob nicht die nekrotischen Teile noch zum Wiederaufbau dienen können. Bier hat diese Frage für die menschliche Regeneration in bejahendem Sinne beantwortet und für Ab- und Wiederaufbau von Gewebe

niederer Tiere gibt es sogar histologische Anzeichen dafür. So findet sich bei Gurwitsch eine Schilderung und eine Abbildung von der Wiederverwendung der Substanz der zerfallenen larvalen Muskulatur bei der Metamorphose einer Fliege (Calliphora) durch die neue Brut der Myoblasten. In unseren Versuchen hat sich kein sichtbarer Hinweis auf einen solchen Mechanismus gefunden, indem die Regeneration erst nach völliger Beseitigung der letzten Muskelreste und völliger Säuberung des Gewebsbodens eintrat.

Endlich sei noch betont, daß am Transplantate selbst keinerlei aktive Lebenserscheinungen, etwa in Form von Umbildungen oder Neubildungen irgend eines Elementes, nachweisbar waren.

Literatur.

Barfurth, D., Regeneration und Transplantation in der Medizin. Jena. G. Fischer 1910. **Borst, M.,** Die Verpflanzung normaler Gewebe in ihrer Beziehung zur zoologischen und individuellen Verwandtschaft (Auto-, Iso- u. Heteroplastik). 17. Internat. med. Kongr. London 1913. **Borst, M.,** u. **Enderlen,** Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. D. Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 99, 1909. **Eden, Rud.,** Transplantation von quergestreifter Muskulatur in E. Lexers: Die freien Transplantationen (s. dort), sowie Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 111, 1919. **Enderlen,** Über die Anheilung getrockneter und feucht aufbewahrter Hautläppchen. D. Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 48, 1898. **Foot, N. Ch.,** Studies on endothelial reactions. V. The endothelium in the healing of aseptic wounds in the omentum of rabbits Journ. of exp. med. Dec. 1. 1921. Vol. 34, N. 6. **Gaza, A.,** Grundriß der Wundversorgung und Wundheilung. Berlin. Springer 1921. **Gurwitsch, A.,** Vorlesungen über allgemeine Histologie. Jena. G. Fischer 1913. **Hammerl,** Über die beim Kaltblüter in Fremdkörper einwandernden Zellformen und deren weitere Schicksale. Ziegl. Beitr., Bd. 19, 1896. **v. d. Heyde, H. C.,** Studien über organische Regulation. Die Einschmelzung des Schwanzes der Froschlarven. Biol. Zentralbl., Bd. 42, 1922, Nr. 10/11, S. 419/428. **Joest, E.,** Transplantationsversuche an Lumbriciden. Arch. f. Entwickl. Mech., Bd. 5, 1897. **Lexer, E.,** Die freien Transplantationen, Bd. 26 d. Neuen D. Chirurg. Stuttgart. Enke 1919. **Lexer, E.,** u. **Just. Meyer,** Epidermistransplantation in E. Lexers: Die freien Transplantationen. Stuttgart. Enke 1919. **Dieselben,** Die Hauttransplantation. Ebendort. **Marchand, F.,** Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart. Enke 1901. **Derselbe,** Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einen Gehirndefekt. Ziegl. Beitr., Bd. 66, 1918. **Maximow, A.,** Über entzündliche Bindegewebsneubildung beim Axolotl. Ziegl. Beitr., Bd. 39, 1906. **Rehn, Ed.,** u. **Miyauchi,** Das kutane und subkutane Bindegewebe in veränderter Funktion. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 105, 1914. **Schaxel, Jul.,** Untersuchungen über die Formbildung der Tiere. I. Teil Auffassungen und Erscheinungen der Regeneration. Arb. a. d. Gebiet d. exp. Biol., H. 9. Berlin. Bornträger 1921. **Schöne, G.,** Austausch normaler Gewebe zwischen blutverwandten Individuen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 99, 1916. **Derselbe,** Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin, Springer 1912. **Weigl, R.,** Über homöoplastische und heteroplastische Hauttransplantation bei Amphibien mit Berücksichtigung der Metamorphose. Arch. f. Entwicklungs-Mechanik, Bd. 36, 1913. **Winkler, F.,** Studien über Pigmentbildung. Arch. f. Entwickl.-Mech., Bd. 29, 1910.

Die Pathogenese der tödlichen Blutungen aus Krebsen.

Von **M. Askanazy**, Genf.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Während man in den letzten Jahrzehnten den Erkrankungen des Nervensystems im Bereiche der Geschwülste, den Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und Schmerzen in ihren anatomischen Quellen sorgfältiger nachgeforscht hat, sind die ebenso gefürchteten Läsionen des Gefäßapparats noch nicht durchweg mit dem gleichen Eifer verfolgt worden. Dabei sind die gröberen Veränderungen der Gefäße im Tumor schon früher aufgefallen, und auch manche mikroskopische Besonderheit ist im Laufe der Zeit bemerkt worden. So sind Größe, hypertrophische Verdickung, Vermehrung der arteriellen und venösen Kanäle als makroskopische Erscheinungen schon von Cruveilhier, Virchow, Cornil, Ranvier und Thiersch hervorgehoben. Die letztgenannten drei Autoren gedenken neben der Hypertrophie auch der Veränderungen, die man lange Zeit schlechtweg unter die Endarteritiden versetzte, Cornil und Ranvier sprachen von „Endartérite végétante“ mit Schwund der Media und kleinzelliger Infiltration (état embryonnaire), der Adventitia an Stellen, wo Tumoren schnell um Arterien eines bestimmten Kalibers wuchsen. Beachtenswert ist ferner die Studie von Mayor und Quénu[1]), in der der Vermehrung der elastischen Elemente besonders in den Arterien von Geschwülsten große Aufmerksamkeit geschenkt wird und in der die Autoren noch vor der Zeit der spezifischen Elastinfärbung allein mit Hilfe der Pikrokarmin-Färbung interessante Einzelheiten feststellen. Sie schildern die Vervielfältigung der Lamina elastica interna, die Neubildung elastischer Fasern in der hyalin verdickten Intima und dann auch in der Adventitia und darüber hinaus. Sie finden diese „Artérite hypertrophiante“ vornehmlich an der Peripherie der Geschwülste. Diese noch heute sehr beachtenswerten Mitteilungen der genannten Autoren, die von ihnen nicht ohne Berechtigung mit den Arterienveränderungen am Uterus nach der (puerperalen) Involution verglichen werden, erscheinen uns jetzt zum Teil in anderem Lichte, seit wir die Vermehrung der elastischen Elemente bei der Arteriosklerose mehr würdigen gelernt haben und diese von den Vorgängen bei Endarteritiden trennen, in denen die elastischen Gewebe sich passiver verhalten (Jores), und auch die funktionellen Adaptationen der Gefäßlumina an aufgehobene oder herabgesetzte Blutströmung (Nabelgefäße, atrophierte Teile) in Rechnung stellen. Allein es gibt doch in den Geschwülsten von Mayor und Quénu schon geschilderte Bilder der Arterienwände, die durch die Masse der elastischen Faserneubildung und Media-Atrophie über die Befunde bei der Arteriosklerose hinausgehen, wie wir sie noch später zitieren werden. Man wird an den von E. Neumann[2]) vorgeschlagenen Namen der „Arteriitis elastica“ für Arterienveränderungen bei spontaner Gangraen erinnert, bei denen aber die muskulöse Atrophie der Media nicht vorhanden war.

---

[1]) Revue de Chirurgie 1, 1881. Daselbst ältere bes. französische Lit.

[2]) Vgl. die Diss. von M. Wilonski, üb. spontane Gangrän infolge von Arteriitis elastica, Königsberg 1898.

Daß es auch im Innern von Tumoren zur Neubildung von Arterien kommen kann, ist lange bekannt, ebenso auch das Gegenteil, daß die Bildung arterieller Gefäße trotz reichlicher Gefäßentwicklung knapp oder fast null sein kann. Broca hat seiner Zeit in einer preisgekrönten Schrift behauptet, daß die Blutzirkulation im Tumor wie im Gehirn vor sich gehe, indem die großen Arterien und Venen sich an der Oberfläche verzweigten, während die Kapillaren fast allein in die Substanz eindringen. Schon Cruveilhier hatte die mangelhafte Entwicklung von typischen Arterien in Tumoren bemerkt und später haben dann Ribbert und Dibbelt[3]) den dürftigen Ausbau der Gefäßwände eingehender erörtert. Ribbert machte ihn sogar für die Nekrosen im Blastom verantwortlich. Da muß aber noch ein weiterer Faktor hinzukommen, denn die Gefäße, die als solche zur Neubildung des Gewebes genügten, müssen auch zu seiner Erhaltung ausreichen. Auch dem Vergehen der Gefäße im Tumor hat man Beachtung gezollt und ganz lebhaft das Befallensein der Gefäßwände und ihrer Lumina durch den geschwulstigen Prozeß studiert. Tumorinvasion und Tumorembolie[4]) in Venen und Lymphgefäßen sind alltägliche Dinge. Seit Goldmanns Arbeit kennt man die Schnelligkeit und Häufigkeit, mit der Krebszellen in die Blutgefäße des Primärtumors eindringen, ohne daß die Metastase dann unausbleiblich ist. Denn dabei spricht die Notwendigkeit der Verschleppung von Tumorzellen, die Persistenz ihrer Vitalität bzw. Virulenz, die chemische und sonstige Begünstigung durch die Verpflanzungsstätte mit. Daß doch zwischen Frequenz der Blutgefäßinvasion im Primärtumor und Metastasierung ein Verhältnis besteht, schließt van Raamsdonk[5]) aus seinen Untersuchungen an 90 Krebsfällen. Er verglich die Häufigkeit der Blutgefäßinvasion in Karzinomen 1. der Mamma, 2. des Uterus, 3. in „Zunge, Mund und Haut" und fand ein Verhältnis von 5:2:1, was den statistischen Angaben über die Häufigkeit der (hämatogenen) Fernmetastasen dieser Krebse entsprach.

Man hat sich in dem ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts mehrfach mit der Frage des Schicksals des Blastomgewebes am Saume und im Lumen der Arterien beschäftigt. Stellt man das Thema: Neoplasma und Arterienwand in den Gesichtskreis ein, so taucht das Wort Virchows, daß Arterien Isolatoren pathologischer Prozesse seien, in der Erinnerung auf. Zwei Momente möchten wir anführen, die die isolierende Tätigkeit der Schlagader gegen das Vordringen des Tumorparenchyms zu erklären vermögen: die Tatsache, die schon Goldmann[6]) erwähnt, daß die Vasa vasorum sich bei normalen Arterien auf die Adventitia beschränken. Bei den größten Arterien durchsetzen sie höchstens noch die Außenzone der Media, während in der Ernährung der inneren Wandschichten die vorbeirollende Blutwelle ihr Wort mitspricht. Sodann kommt für die isolierende Rolle der Arterien der durch die Wanddicke beantwortete Blutdruck in Betracht, der dem Wachtumsdruck des Tumors einen starken Gegendruck entgegensetzt. Durch die Zusammenziehung der Wand werden zellige Elemente leicht nach außen gehalten oder getrieben. In der Tat lehrt die Erfahrung, daß Geschwulstgewebe selten durch die Arterienwand hindurchwächst, ja schon seltener

[3]) Tübinger Arbeiten, Bd. VIII.
[4]) Bruns Beitr. 18, 1897.
[5]) Referat im Zentralbl. f. Path. 32, S. 140.
[6]) Verh. D. Naturforscher, 1907, Bd. 1.

tief in die Media eindringt (s. sp.). Zahn[7]) meint, je größer und dicker die Arterien sind, um so seltener wird ihre Wandung von den Geschwülsten durchbrochen. Das von mir einmal beobachtete Verwachsen eines Lymphosarkoms des Mediastinum durch die Dicke der A. pulmonalis mit Vorbucklung ins Lumen muß schon als außergewöhnlich betrachtet werden. Schon hier mag auf den Unterschied der Durchsetzung der Arterienwand durch ein Neoplasma und die Arterienarrosion hingedeutet werden. Wegen der Seltenheit der blastomatösen Infiltration einer durchströmten Arterie habe ich in der Differentialdiagnose zwischen Primärtumor und Metastase den Nachweis von Tumorgewebe in einem Arterienast im Prinzip als ein Moment zugunsten der Diagnose einer Metastase nach arterieller Geschwulstembolie betrachtet. Die Verhältnisse können sich, wie E. Goldmann[8]) zuerst betonte, dann etwas verschieben, wenn die Arterien zuvor erkrankt, verdickt sind und mit der „Endarteritis" eine Neubildung der Vasa vasorum selbst bis zur Intima verbunden ist. Die Endarteritis kann „Ausstrahlung" der periadventitiellen entzündlichen Reaktion oder der nicht entzündlichen Bindegewebsproliferation, kann Adaptation an neue Strombedingung, kann Organisation eines einfachen oder, wie M. B. Schmidt[9]) in seiner ausgezeichneten Studie erwies, eines tumorzellhaltigen Thrombus sein. In die neugebildeten Gefäße dieser Arterie können Tumorzellen kontinuierlich oder embolisch eindringen.[10]) Allein die relative Immunität der Arterienwand gegen das andringende Neoplasma ist anzuerkennen. Da taucht nun das Problem der arteriellen Blutung in der Tumorpathologie auf.

Blutungen behaupten in der Klinik und Pathologie der Neoplasmen, in ihrem Symptomenbild und ihrer anatomischen Physiognomie eine beherrschende Stellung. Pathogenetisch lassen sich Hämorrhagien in und aus Geschwülsten ohne Zwang in folgende sechs Gruppen einreihen:

1. Die Blutungen sind die Folge von Zirkulationsstörungen, die sich hier noch leichter als in anderen, besonders in normalen Geweben, einstellen können, da die Gefäßbahn abnorm gestaltet, die Gefäßwand oft abnorm dünn gebaut ist, Gefäßlumina leicht durch Kompression von außen oder durch Pfröpfe verschlossen werden. Auch Blutungen aus allgemeiner Ursache können einmal im Tumorbereich zur Geltung kommen, wie etwa bei Lebercirrhose, bei Grippe-Pandemie (in Strumaknoten).

2. Die Blutungen stehen in Beziehung zu dem telangiektatischen Charakter, also einer besonderen Eigenart des Tumors. Als Beispiel seien die Blutungen im Gliom genannt, die bekanntlich unter dem Bilde der „Apoplexia sanguinea" endigen und bei der Autopsie nur noch eine dürftige Tumorschale um den Blutherd zeigen können.

3. Die Blutungen sind die Folge einer spezifischen Gefäßannagung durch die Geschwulstzelle. Der klassische Vertreter dieser Neubildungen ist das Chorionepitheliom, das im Primärtumor wie ein großes Blutkoagulum und in Metastasen wie ein hämorrhagischer Infarkt erscheinen kann. Das arrodierende Element ist das seiner physiologischen

---

7) Virchows Archiv 117, 1889, S. 221.
8) Verhdl. d. Naturf., 1907, I.
9) D. Verbreitungswege der Karzinome usw., 1903.
10) Nerosloff, Art. oblitér. et carcinose des art. pulmon. Diss. Genf 1913.

Tendenz zur Eröffnung der mütterlichen Bluträume folgende Synzytium. Die nur aus Langhanszellen bestehenden Knoten sind meistens weiß (Rud. Meyer).[11]) Es ist zu bedenken, ob die Riesenzellsarkome = Osteoklastome ihre Neigung zu Blutung und hämosiderotischer Pigmentierung nicht einem ähnlichen Vorgang zu verdanken haben, ob die Osteoklasten nicht auch als Angioklasten wirken. Man hat die Umsäumung einer kleinen Blutsäule durch Osteoklasten auch dem Ursprung dieser Zellen aus Endothelien zugeschrieben, was möglich ist, aber die eben geäußerten Gedanken nicht ausschließt.

4. Die Blutungen entstehen durch Berstung gespannter oder überspannter Tumorknollen. Solche Berstungs-Blutungen sind in der mit Geschwulstknoten durchsetzten Leber hier und da einmal zu beobachten, in der Literatur beschrieben, auch mir aus eigener Erfahrung bekannt. Sie können zu ernsten peritonealen Blutungen Anlaß geben. In analoger Weise sah ich jüngst eine schwere Blutung in die Bronchien der Lungen nach Berstung eines auf der Trachea sich vorwölbenden, vom Ösophagus ausgehenden Krebses. (65j. Mann, 244/23.)

5. Mit hämorrhagischen Nekrosen im Tumorinnern beginnend, führt eine Skala zu den diagnostisch so bedeutsamen Oberflächenblutungen der geschwürigen Haut- und Schleimhautkrebse. Die Geschwürbildung geht mit Eröffnung kleiner Gefäße einher, und kleine, aber fortdauernde Blutverluste sind davon die Folge. Von ihnen hat man prinzipiell und wegen ihrer praktischen Tragweite mit Recht abgetrennt,

6. die schweren, schnell tödlichen Blutungen aus einem Geschwulstkrater, denen so gewöhnlich die Arrosion einer Arterie zugrunde liegt. Oft genug ist bei diesen nicht häufigen Fällen die eröffnete Schlagader durch Sondierung zu erweisen, denn es handelt sich nicht selten um große Arterien. Aber die Literatur ist merkwürdig schweigsam über die Einzelheiten und besonders über die mikroskopischen Erscheinungen des Vorganges. Das liegt zum geringen Teil an der relativen Spärlichkeit der Beobachtungen, wie denn schon Cruveilhier äußerte, daß ihm beim Magenkrebs die tödliche Blutung weniger häufig erscheint, als beim Magengeschwür, was die Erfahrung der Folgezeit nur bestätigt hat. Zum Teil mag es aber auch daran liegen, daß man sich die Zerstörung der Arterienwand durch das Karzinom ähnlich dachte, wie die Arrosion eines Knochens, d. h. als Einschmelzung des normalen Gewebes durch die Krebsbildung, aber bei den Arterien unter endlicher Mithilfe des Blutdrucks.

Aus der älteren Literatur seien hier die Beobachtungen von Perforation der Aorta durch Speiseröhrenkrebs erwähnt. Zahn,[12]) der zwei eigene Beobachtungen mitteilt, gedenkt der vorausgehenden Publikation von Bugnoy und von Lancereaux,[13]) welch letzterer als histologische Grundlage das Eindringen des Plattenepithelkrebses anscheinend bis in die Media der Aorta verfolgen konnte, die ihrerseits fettig degeneriert war. Zahn gibt von seinem ersten Fall an, daß die „Krebsaveolen sich bis zur Aorta fortsetzten" und in der Perforationsöffnung ein Geschwulstpropf aus bindegewebigem Stroma und Plattenepithelien

11) Frankf. Zschr. 1913.
12) Virchows Arch. 117, 1889.
13) Soc. anat. de Paris, 1861, S. 296.



steckte. Vom zweiten Fall berichtet Zahn, daß mikroskopisch „zunächst den [2] Perforationsöffnungen (sc. der Aorta) sich auch Krebsalveolen in der Adventitia aortae finden". Der Autor schließt, daß „in beiden Fällen die Aortenperforation die Folge des Vordringens der Oesophagusgeschwulst bis zum Gefäß und wohl auch des Ergreifens eines Außenteils" war. Die an umschriebener Stelle verdünnte Gefäßwand konnte dem Blutstrom um so weniger Widerstand leisten, als zugleich eine endarteritische Veränderung [sc. Arteriosklerose] bestand. Bei Fall 1 hätte „nur die Geschwulst die Wandverdünnung bewirkt, während bei Fall 2 auch die Geschwürsbildung mit dazu beigetragen haben mochte". Die Eröffnung der Aorta wird also in erster Linie der krebsigen Invasion der Gefäßwand zur Last gelegt, während dann der Blutdruck und nur gelegentlich der Ulzerationsprozeß das Weitere tun. C. Hart,[14]) der einen Fall von Perforation eines luetischen Aorten-Aneurysma in ein Markstück großes Oesophaguscarcinom beschreibt, gedenkt der Publikationen von Weyrauch und Knaut und äußert sich über die Entstehung der Aortenarrosion durch Speiseröhrenkrebse. Er erklärt sie „aus der Destruktion, welche die einwuchernden Krebsmassen erzeugen, und aus dem fast ausnahmslos vorhandenen jauchigen Zerfall der Geschwulst". Das Fortschreiten des jauchigen Zerfalls ist nach ihm für gewöhnlich nur „der letzte Anlaß der Perforation".

Wir wollen zunächst aus unserer eigenen Beobachtungsreihe im Anschluß an den besprochenen Vorgang der sich aus einer Aortenperforation verblutenden Speiseröhrenkrebse Fälle von Ummauerung der Aorta durch ein Carcinoma Oesophagi ohne und mit Arrosion des Gefäßes nebeneinander stellen.

Betrachten wir zuvörderst den Fall bei einem alten Mann (578/17), von der adventitiellen krebsigen Invasion abgesehen, ohne makroskopische Veränderung der Aorta.

Der Sektionsbefund ergab ein von der Höhe des Aortenbogens bis 1 cm oberhalb der Cardia sich erstreckendes ulzeriertes Karzinom mit bröckligem, unregelmäßig warzigen Grunde von graugrünlicher Farbe. Der Tumor hat den linken Hauptbronchus durchwuchert, Metastasen in Wirbelkörpern, Lymphknoten und Leber erzeugt. Eine doppelseitige Bronchopneumonie und serofibrinöse Pleuritis bedingten das Ende.

Mikroskopisch bestätigt sich, daß das Plattenepithelkarzinom mit seinen Nestern in die Adventitia der Aorta, stellenweise hart bis in den Beginn der Media hineingewachsen ist, ohne jedoch in die letzte einzudringen. Die Krebsnester sind an dieser Stelle überall wohlerhalten, mit vollkommener Kernfärbung bis auf seltene kernlose hyalin-verhornte Zellplättchen im Innern der Epithelkörper. Das bindegewebige Stroma ist von fast normalem Kerngehalt bis auf spärliche Stellen geringer lymphozytärer Resorptionsreaktion. Kleine bis in die Außenschicht der Media reichende Venen sind bluterfüllt. Die Media ist bis auf winzige, spärlich verstreute Kalkfleckchen intakt, ebenso im allgemeinen die Intima, die dem Alter entsprechend, eine leichte Sklerose an der Abgangsstelle einer im Schnitt getroffenen Interkostalarterie darbietet. Diese ist an der Ursprungsstelle dicht von Krebsnestern ummauert. Da fällt nun auf, daß die Adventitia nicht nur von Karzinomsträngen, sondern auch von Lymphozyten und Plasmazellen stärker durchsetzt ist. Zugleich zeigt die Mündung der Interkostalarterie weitere Veränderungen. Ihre ganze Wand ist, den älteren Schilderungen von Mayer und Quénu entsprechend, auf Kosten der Media ungemein reich an

[14]) Zeitschr. f. Krebsforschung, III., 1905. Harts Annahme, daß das Aneurysma, die Speiseröhre verengernd, durch chemisch-mechanischen Reiz einen Krebs erzeugt hat, ist mehr als unwahrscheinlich. Denn diese Wirkung des Aneurysmas ist banal, der gleichzeitige Krebs eine große Seltenheit.

elastischen Elementen, die der äußeren und inneren Elestica das Gepräge breiter Ringe geben, sodann ist das ursprüngliche Lumen etwas erweitert gewesen, aber durch eine chronische Endarteritis wieder verengert. Diese bekundet sich als stattliche Neubildung von jungem noch zellreichem Bindegewebe und Gefäßen, die sich auf die alte sklerotische Intima aufbaut. Die Tumorzellen haben aber die Adventitia nicht überschritten.

Der Fall lehrt, daß die Aorta durch das Vorhandensein des nicht nekrotischen Geschwulstgewebes in ihrer Adventitia nicht geschädigt wird. Die Interkostalarterie ist durch die Neubildung der elastischen Substanz und den Prozeß der Endarteritis umgestaltet. Letzteres ist wohl als Fortwirkung des in ihrer Adventitia sich abspielenden Prozesses zu deuten, der hier zu einer deutlichen Proliferation eines zahlreichen Bindegewebes geführt hat. Der Vorgang würde dem der syphilitischen oder von Cystierken ausgelösten Arteritis an die Seite zu stellen sein, wo ja die Fortpflanzung der Periarteritis bis zur Innenhaut seit langem bekannt ist (v. Baumgarten). Das schließt die Mitwirkung mechanisch gestaltender Kräfte im Sinne von Thoma und Beneke nicht aus.

Wir beschränken uns auf die Darstellung dieses Falles, obschon wir Analoges sogar mit dem gleichen Bilde an der Intakostalarterie hinzufügen könnten (z. B. Fall 271/23), und gehen nun zum Gegenstück über. Wir eröffnen die Serie der Beobachtungen von Arterienarrosion durch Krebse mit

Fall 1. Ösophagus-Karzinom mit ebenbevorstehender Eröffnung der Aorta.

Bei dem 52jährigen Mann (31/1910) ergab die Sektion ein fötide riechendes Neoplasma des unteren Speiseröhrendrittels mit Mediastinitis purulenta et putrida, mit Arrosion der Aorta, doch so, daß eine sichere Öffnung an der Intima noch nicht wahrnehmbar war. Daneben fand sich eine frische sero-fibrinöse Perikarditis. Krebsmetastasen zeigten sich in der Schleimhaut des oberen Ösophagus, in der Magenschleimhaut, in perigastrischen Lymphknoten, in Herz, Leber, Nieren. Der geschwürig zerfallene Primärtumor besaß eine schwärzlich-braune Verfärbung des Grundes, maß 10 cm, 1 cm oberhalb der Cardia beginnend.

Mikroskopisch zeigt der an der Außenfläche der Aorta sitzende Tumorrest weder in den Plattenepithelnestern noch im Stroma Kernfärbung; er dringt bis in die stellenweise ödematöse Adventitia der Arterie vor. Nur in einzelnen Maschen des periadventitiellen Gewebes lassen die verstreuten Epithelinseln noch blasse Kerntinktion bemerken. Färbt man die Schnitte mit Kernfarben, so fällt auf, daß die Media der Aorta an einem umschriebenen Gebiet kernlos ist und stellenweise nur noch in ihren innersten Lagen einige gefärbte Bindegewebs- und Muskelkerne besitzt. Färbt man mit Elastinfarben, so zeigt sich in diesem Bereich, der der Umrandung der Arrosionsstelle entspricht, daß die Lamellensysteme der Media völlig unterbrochen sind und die beiderseitigen Enden der durchtrennten Lamellen wie Rißenden gegenüberstehen. Daß die Wandnekrose der Aorta nicht etwa postmortal ist, geht daraus hervor, daß an disem Orte die innerste Mediazone und die Intima aufs dichteste von Leukozyten durchsetzt ist, die leukozytäre Infiltration aber jenseits der Nekrose aufhört. Diese nekrotische Wandstelle zeigt im mikroskopischen Bilde, besonders gegen den leukozytären Wall hin, Spältchen als Zeichen der Einschmelzung an der Demarkationszone. In dieser abgetöteten Media sind keine Geschwulstelemente vorhanden, ebensowenig wie sonst in der Aorten-Media.

Trotzdem ist die Aorta nahe daran, zu perforieren, und zwar auf Grund einer Affektion, die alle Zeichen der akuten Arteritis darbietet: Wandnekrose, Zerreißung der elastischen Elemente, leukozytäre Infiltration. Vergleichen wir diesen Fall mit solchen, die vorher beschrieben sind und zu keiner Arrosion der Aorta führten, so ist ersichtlich, daß der krebsigen Invasion der Adventitia bei der Genese der Aortenperforation durch die Speiseröhrenkarzimone keine Bedeutung zukommt, sondern

der sekundären Nekrose der Geschwulst. Diese wird zum Boden einer mykotischen Entzündung, die zur akuten Aortitis führte. Auf bakteriologische Untersuchung wurde in diesen und den folgenden Fällen kein besonderes Gewicht gelegt, da es sich stets um Leichenmaterial handelte.

Es empfahl sich nun, dieses Ergebnis an der Hand weiteren Materials zu erhärten und zu erweitern. Die Ermunterung dazu ging gerade von der folgenden Beobachtung aus, die zunächst etwas verblüffend wirkte.

Fall 2. Karzinom des Collum Uteri mit tödlicher Blutung aus der rechten A. uterina.

Die 38jährige Frau (486/19) war in der Frauenklinik wegen eines Cervixkrebses mit Infiltration der Parametrien mit kombinierter Röntgen- und Radiumtherapie behandelt und schien sich nach dem örtlichen Befunde und dem Allgemeinverhalten auf dem Wege der Besserung zu befinden, als eine schwere Genitalblutung plötzlich zum Tode führte [15]).

Bei der Autopsie fand sich ein apfelgroßes, ulzeriertes Karzinom der unteren Uterushälfte nebst oberen Scheide, auf die untere Blasenhälfte und das Beckenzellgewebe übergreifend. Die Innenfläche der Geschwulst zeigt noch fötiden Geruch. Es war zu einer geringen Hydronephrose links, zu einer stärkeren rechts gekommen. Außerdem wurde fibröse Induration der Lungenspitzen, Pleura-Obliteration, ein kleines Osteom der Falx, Gallensteine festgestellt. — In dem Bestreben, die Quelle der tödlichen Blutung aufzudecken, wurden die Uterusarterien präpariert, und es ließ sich leicht konstatieren, daß eine an die rechte Arterie eingeführte Sonde frei auf dem bröckligen Gewebe des krebsigen Bodens herausdrang. Die Arterie wurde nun vorsichtig bis dahin präpariert und man erkannte, daß sich die vorher 3 mm im Durchmesser haltende Arterie zu einem 8 mm breiten Aneurysma erweiterte, das sich gut abgrenzen ließ und in der Höhe des Geschwürsgrundes mit etwas fetzigen Rändern geborsten war (Fig.). Die Bildung war kuglig, kleinbohnengroß, gegen das Arterienrohr ziemlich scharf abgesetzt, die Innenfläche glatt bis auf eine thrombotische Auflagerung. Der Befund eines Arterien-Aneurysmas in einem Karzinom ist auffallend und stellte den Beobachter vor die Frage seiner Natur.


Aneurysma Art. uterinae im krebsigen Gewebe des Collum uteri.

Die mikroskopische Untersuchung ergab einen Plattenepithelkrebs, mehrfach mit Hornperlen, dessen dem Aneurysma und 2 Seitenästern der Uterinarterie aufgelagerter Teil weithin nekrotisch und ulzeriert war, während im übrigen das Geschwulstparenchym aufgelockert, aber meistens noch gut färbbar war und in einem an Lymphozyten, Plasmazellen, vielfach auch an Leukozyten reichen Stroma eingebettet lag. Im Tumorepithel waren neben manchen Kernschädigungen (Chromatolyse, Verklumpung des Chromatins in Riesenzellformen) auch noch einzelne Mitosen trotz der Strahlentherapie zu treffen. In den Schnittserien fällt der das Aneurysma bildende Arterienstamm mit 2 Seitenästen der Arterie, die alle den Grund des geschwürigen Karzinoms berühren und eine Uterinvene, auf, die etwas tiefer verläuft und durch die Venenwand durchgewachsenes Krebsgewebe völlig obliteriert ist. Die beiden arteriellen Seitenzweige sind von einem sehr leukozytenreichen Thrombus verlegt und an der Stelle, wo sie den nekrotischen Tumorboden berühren, stark verändert. Da ist ihre Wand verdünnt, streckweise kernlos und aufs dichteste von Leukozyten durchzogen. Die Wand wird dadurch so reduziert, daß an einem Punkte fast nur noch die mehrfachen elastischen Lamellen der Intima standgehalten haben, und

[15]) Mehrere der hier studierten Fälle sind in einer kürzeren klinischen Mitteilung von Dr. H. Koechelin in d. Revue Méd. de la Suisse Rom. II., 1921, erwähnt.

auch sie sind schon in Ablösung begriffen, ihre Färbbarkeit in der Elastinfarbe ist gering geworden. Der Thrombus ist in letzter Stunde gekommen, um die Eröffnung des Blutstroms für den Augenblick zu verhindern, die nun im Aneurysma erfolgt ist. Die Wand dieses Arterienstamms zeigt durch die fibroelastische Hyperplasie der Intima einen mäßigen Grad von Sklerose, die auch in den 2 Seitenästen nicht mangelt. Auf dieser Intima erhebt sich in der nach der Rupturstelle gelegenen Hälfte ein frischer Thrombus, der wandständig ist. Seine Jugend wird auch dadurch bezeugt, daß man in seinen leukozytenfreien Lamellen meistens noch die Blutplättchen deutlich ohne Konglutination im Schnitt erkennt. Hart auf der Intima bildet der Thrombus ein hyalin-fibrinöses Band, das bis zur Perforationsstelle und über diese hinaus auf die freie Oberfläche des nekrotischen Tumorbodens, an einem Punkte über die Stümpfe fünf bis sechs zerrissener elastischer Intimalamellen übergreift. Die Krebsnester im Umfange dieser Arterie reichen teils bis in die äußeren Adventitialschichten, teils in der Nähe des Aneurysmas bis an die Media, ja in wenigen Stellen dringen sie vereinzelt — selbst mit spärlichen Mitosen — bis an die Intima, wobei aber zu bemerken ist, daß hier die Muskulatur schon durch das bindegewebige Stroma ersetzt ist. Die aneurysmatische Erweiterung war hier schon eingeleitet. An der Rupturstelle ist festzustellen, daß die Media nekrotisch ist, von Leukozyten in Spältchen durchsetzt erscheint, so daß sie schließlich das Bild einer fibrinoiden Lage annimmt, die mit der veränderten Intima verschmilzt. Eine Elastica externa ist an dem Stamm und den Ästen der Uterinarterie nirgends entwickelt. Nahe der Perforation offenbart sich an der Intima eine etwas stärkere Sklerose, indem sich dazu noch Leukozyten zwischen den vielfachen elastischen Lamellen einschalten. Das Rißende der Arterienwand zeigt eine flottierende diphtheroid nekrotische Lamelle. Nirgends lassen sich in den nekrotischen Partieen der Gefäßwand Tumorzellen erkennen. Schnitte durch den Aneurysmateil, der noch von Krebsgewebe umhüllt wird, ergeben, daß die restierende Arterienwand lediglich aus einer fibrinoid-nekrotischen Membran ohne elastische Elemente, ohne Tumorzellen, aber mit eingeschlossenen Leukozyten besteht, die nach außen mit ziemlich scharfer Konvexlinie in das Bindegewebsstroma des Karzinoms direkt übergeht. An der Grenzzone und etwas einwärts in der veränderten Aneurysmawand liegen Coccen und nach Gram gefärbte Stäbchen in Häufchen verstreut.

Das sich an den Arterien in diesem Krebs abspielende Schauspiel ist an den kleinen Ästen schneller zu überblicken, als an dem „Krebs-Aneurysma“. In den Schlagaderzweigen ist die Thromboarteritis sinnfällig, indem die Nekrose des Tumorgewebes auf die Media übergreift, der eine entzündliche Einschmelzung ohne Beteiligung der Tumorzellen auf dem Fuße folgt und eine Thrombose sich angliedert. Das aus dem Uterinastamm herauswachsende Aneurysma dankt seinen Ursprung und seine Ruptur, wie die Schnittserien lehren, einem analogen Prozeß. Makroskopisch und mikroskopisch erinnert es durchaus an die Aneurysmen der Lungenarterie in der tuberkulösen Kaverne, indem ein nekrotisierender und entzündlicher Vorgang die Wand zu einer widerstandslosen fibrinoid-nekrotischen Membran umwandelt, die Muskeln und elastisches Gewebe eingebüßt hat. Aber an diese Membran schließt sich im Uterustumor alsbald mehrfach noch lebendes krebsiges Gewebe an, das allein nicht zur Perforation geführt hätte, wie es ja im Gegenteil eine eingeschlossene Vene zur Obliteration gebracht hat. Bezüglich der Arteriosklerose läßt sich die Frage aufwerfen, ob nicht die an der Stelle der stärksten Intimaverdickung vorhandene Muskelverdünnung der Media — eine von Thoma und Reich zuerst hervorgehobene Erscheinung, die auch wir oft bestätigt fanden — die Gefäßaffektion durch das nekrotisierende Karzinom begünstigt hat. Denn eine so beschaffene Arterienstelle zeigte sich unweit des Risses. Die Sklerose stellt aber jedenfalls keine wesentliche Vorbedingung dar, wie die übrigen Beobachtungen und die Gesamtheit der Wandzerstörung ergibt. Daß wir unter unseren Fällen nur in diesem ein „Krebs-Aneurysma“ herauspräparierten, liegt zum Teil

daran, daß wir das Gefäßgebiet sonst für die mikroskopische Untersuchung unversehrt erhielten, bei der sich doch mehrfach Arterienerweiterungen zu erkennen gaben.

Fall 3. Carcinoma Cervicis uteri mit Arrosion der linken A. uterina.

Die Diagnose hatte bei der in der Frauenklinik verstorbenen 44jährigen Frau Gebärmutterkrebs mit schwerer Blutung gelautet. Die Sektion (99/18) offenbarte eine Geschwulst der Cervix, die 1 cm oberhalb des Orificii ext. begann, eine hühnereigroße Höhle mit buchtigen, nekrotischen Wänden umschloß, etwa am inneren Muttermund aufhörte, aber ins Cavum Douglasii eindrang, das sich durch „spontane Peritonisation" nach oben abschloß. Die Innenfläche des Tumors erschien grünschwärzlich und ließ inmitten der nekrotischen Massen des Grundes eine Öffnung in der linken A. uterina bemerken. Die nicht erweiterte Korpushöhle besaß eine rote, samtartige Schleimhaut, das rechte Ovarium ein paar seröse Zysten. Anämie, Fettdegeneration der Leber und endokardiale Blutungen im linken Ventrikel sind noch zu erwähnen.

Das Mikroskop erwies ein Karzinom mit großen Nestern kleinerer kubischer und polyedrischer Epithelien in lockeren Haufen, eingebettet in das von Muskelzügen durchsetzte groblamelläre Stroma, das im allgemeinen keinen Kernzuwachs erfahren hat. Mehrfach stößt man auf die typischen Bilder des Nervenkrebses, Einlagerung von Tumorzellhaufen in dem erweiterten Lymphraum unter dem Perineurium, stellenweise mit Eindellung des Nervenbündels. Auch in diesem Falle findet sich an einem kleineren Zweige der A. uterina das Vorspiel zu der Tragödie an dem Stamme. Der kleinere Ast bildet ein spindelförmiges Aneurysma, dessen aufgetriebener Abschnitt durch einen frischen Thrombus erfüllt ist. Thrombus und Arterienwand sind frei von Tumorzellen, aber an dem Orte, wo der Pfropf beginnt, ist die Arterie mitsamt dem nachbarlichen Grunde des Krebsgeschwürs nekrotisch und von Leukozyten durchwandert. An der großen Arterie, die im Geschwürsboden eröffnet ist, laßt sich aus den Serien folgendes feststellen. Während an den Uterinarterien der Elastica externa fehlt, ist die interna durch eine geringgradige Sklerose in 3—5 Lamellen gespalten. An mehreren Stellen dringen die Karzinominseln bis zur Außenwand der Media, es finden sich aber auch an wenigen Arterien kurze Strecken, in denen kleine Epithelhäufchen in Spältchen der Media selbst, ja selten sogar bis hart an der Elastica interna gelagert sind, ohne daß eine weitere lymphozytäre Reaktion ausgelöst ist. Man konstatiert aber nicht, daß dadurch die Resistenz der Wand Einbuße erleidet, zur Verdünnung oder Ausbuchtung geführt hätte. Wenn nun auch in der perforierten Arterie eine Krebszellinvasion der Media stellenweise stattgefunden hat, so fehlt sie doch gerade an der Wandpartie, die durch einen anderen Prozeß eingerissen ist. An dieser Hälfte der Gefäßwand endigt nämlich der nekrotische Grund des Karzinomgeschwürs, bis zu ihr sind Stroma und, soweit überhaupt noch rekognoszierbar, auch Krebskörper mortifiziert, kernlos, in den mehr oberflächlich gelagerten Teilen von Bakterienschwärmen durchsetzt. Das Revier ist großenteils, zumal nach der Arterie zu, von meist noch wohlerhaltenen Leukozyten durchwühlt. In den Serien läßt sich nun erkennen, daß die Nekrose an den Randzonen des Risses die Media ergriffen hat, wie sich die elastischen Intimalamellen abblättern und dann einrissen, wobei dann die Rißenden des elastischen Gewebes zusammenschnurrten. Das ganze Territorium ist von Leukozyten bis zum Innensaum der Arterie durchsetzt, oft in dichten Haufen. In weiteren Teilen ist dann die ganze Gefäßhälfte defekt und nicht mehr von der übrigen Nekrose abzugrenzen. Auch hier sind in den Nachbarbezirken noch leukozytäre Infiltrate in der sklerotischen Intima wahrzunehmen.

Die histologische Untersuchung dieses Falles ergibt also eine weitgehende Übereinstimmung mit der vorher geschilderten Beobachtung. In beiden hat das Karzinom sich bis zur Intima an kleinen Arterienstrecken vorgewagt, im vorigen Fall nach Zerstörung der Muscularis, in diesem noch bei Erhaltung der Muskelfasern. Aber es ist nicht zu erweisen, daß die krebsige Alteration der Gefäßwand bei der Perforation entscheidend ist. Denn einmal sind in beiden Fällen reine Erscheinungen von Thromboarteritis an Ästen zu erkennen, die ohne Geschwulstinfil-

tration verblieben sind und nur durch die Thrombose vor dem Ausströmen des Arterienblutes bewahrt sind. Und dann lehren die Bilder der Perforationsstelle, daß es sich um eine nekrotisierende und entzündliche Einschmelzung der Gefäßwand handelt, an Stellen, die nichts von Tumorelementen aufweisen.

Fall 4. Rachenkrebs mit Arrosion der linken oberen Schilddrüsenarterie.

Die klinische Diagnose hatte bei dem 66jährigen Manne (151/22) Karzinom der Zungenbasis, Verlust von 1½ Liter Blut am Abend, tödliche Blutung am folgenden Morgen gelautet.[16])

Bei der Sektion wurde ein kraterförmig zerfallenes Karzinom im linken Sinus piriformis und angrenzenden Pharynx von 5:3:3 cm Durchmesser festgestellt, das vom oberen Ende des linken Lig. aryepiglotticum bis zur Höhe des Ringknorpels reichte und die linke A. thyreoiden sup. eröffnet hatte. Blut meist in Gerinnselform lag auf dem Krebsgrund, in den Luftwegen, im Magendarmkanal. Es bestand Anämie, etwas fettige Muskatnußleber, ein kleiner Erweichungsherd im linken Putamen.

Schon bei Lupenbetrachtung der mikroskopischen Schnitte zeigt sich, daß die das Gefäßrohr umzingelnde krebsige Infiltration fast kontinuierlich ist und die Gefäßlichtung an der die Perforation tragenden Stelle etwas aneurysmatisch erweitert ist. Der Tumor entspricht einem Plattenepithelkrebs mit einigen Hornperlen. In der Gegend der Perforation dringen die Epithelnester bis in die Adventitia der Arterie vor, aber nicht tiefer. Im Ulkusgrunde erhebt sich nun auf dem krebsigen Boden eine Schicht von Granulationsgewebe, die an der freien Oberfläche des Geschwürkraters diphtheroid nekrotisch verändert ist. Dieses Granulationsgewebe ist auch an dem Orte der Gefäßperforation zum Teil in nekrotisiertem Zustande vorhanden, dringt in die Arterienwand ein und ersetzt hier die Media der Arterie, ja es liefert eine Strecke weit noch das Material zur Endarteritis, die die Intima verdickt, mit viel Fiberplasten, neu gebildeten Gefäßen und auch mit Leukozyten ausstattet. An der Perforationsstelle sind die beiden alten elastischen Lamellen der Intima völlig zersplittert.

In dieser Beobachtung ist die Zerstörung der A. thyreoidea nicht durch krebsige Invasion erfolgt, da eine solche nirgends über die Adventitia bzw. das periadventitielle Gewebe hinausgriff. Im Geschwulstboden war das Stroma an einem Orte in nekrotisierendes Granulationsgewebe umgewandelt, und dieser Prozeß hat sich ununterbrochen auf die ganze Dicke der Arterienwand fortgepflanzt. Die Vorläufer der Arrosion sind somit etwas langsamer zur Geltung gelangt, als in anderen Fällen, indem hier eine frische Arteritis mit junger Gewebsbildung eintrat, die zum Aneurysma und endlich wieder unter Nekrotisierung zur Perforation führte.

Fall 5. Magenkrebs mit Arrosion der A. gastrica sinistra.

Der 58jährige Mann war in der chirurgischen Klinik (Prof. Kummer) wegen eines Karzinoms der kleinen Kurvatur mit einer Gastroenterotomie behandelt, gebessert entlassen worden. Dann trat er wegen reichlichen Blutbrechens wieder ins Spital ein, wo er 11 Tage später an einer schweren erneuten Blutung verschied. Bei der Autopsie (599/19) fand sich ein 9:9 cm messendes Karzinom längs der kleinen Kureatur, das auf Leber und Pankreaskopf übergreifend eine Pylorusstenose erzeugt hat, eine zerklüftete geschwürige Oberfläche darbot. Flüssiges Blut (¾ l) und große Blutgerinnsel erfüllten den Magen, blutiger Inhalt war im ganzen Darm bis zum Querkolon vorhanden. Die A. coronaria sin. öffnete sich im Grunde des Geschwürs. Metastatische Krebsinfiltration offenbarte sich in reto rperitonealen und mediastinalen Lymphknoten, nicht in der Leber. Im Colon descendens saß ein bohnengroßer Schleimhautpolyp, im Dickdarm zeigten sich Divertikel. Infektionsmilz.

---

[16]) Dieser Fall wird von klinischer Seite durch Dr. Mantchik im Arch. Internat. de laryngologie 1923 publiziert.

Mikroskopisch erweist sich die Geschwulst als ein Carcinoma solidum mit dichtgestellten kleinen Nestern kubischer bzw. polyedrischer Epithelien in kernarmem Stroma. In der Nähe der erkrankten Arterie umklammern die Krebsinseln mehrere Nervenzweige. Die Vorposten der Epithelien dringen immer noch in guter Kernfärbung in Einzelexemplaren oder kleinen Trupps stellenweise bis an die Elastica externa, ohne daß die Arterie dadurch in ihrer Wand sonstige Veränderungen erfährt. In einem zweiten Block hat sich der nekrotische Teil des Bodens vom Krebsgeschwür der Arterie mehr und mehr genähert und hat dann auf die Media übergegriffen. Da sind im nekrotischen perivaskulären Gewebe nur noch ein paar in van Gieson rot gefärbte kollagene Bündel und in Elastinfarbe tingierte Reste elastischer Fäserchen erkennbar. Von der Elastica externa ist nichts mehr zu sehen, ihre seitlichen Enden klaffen weiter auseinander als der bald sichtbare Riß der Elastica interna, die sich in dem mäßig vermehrten Bindegewebe der Intima in 2—3 Lamellen gespalten hat. An dieser Strecke ist die kernlose Media durch breite leere Spalten unterbrochen, disseziert, schließlich die Intima von ihr abgehoben und ganz durchtrennt. Auch in der Media sind die elastischen Fäserchen verschwunden. Neben der Perforationsstelle ist die Adventitia und Media von viel kleinen Rundzellen durchsetzt, die sich wegen der schlechten Kernfärbung nur mit Wahrscheinlichkeit als Leukozyten legitimieren lassen. Dagegen bleiben die Tumorzellen in der Adventitia stecken. In dem fetzig nekrotischen Gewebe von dem Geschwürsboden bis zur freigelegten Intima der Arterie liegen Bakterienhaufen.

In dieser Beobachtung wurden lebende Krebszellen in der Media und Intima der angefressenen Arterie überhaupt nicht festgestellt und im nekrotischen Revier war alles Leben erloschen bis auf die Leukozyteneinwanderung, die in den Randzonen am deutlichsten hervortrat. Die Zersplitterung der Media, die Zerreißung der Elastica estana und interna ist nicht das Werk der Tumorzellen, sondern der schmelzenden Nekrose des bakterienreichen Krebsbodens.

Fall 6. Pankreaskrebs mit Arrosion einer Jejunalarterie.

Bei der 50jährigen Frau hatten Schmerzen und Erbrechen den chirurgischen Eingriff veranlaßt, der zur Feststellung einer reto rperitonealen Geschwulst führte und in einer Duodeno jejunostomie bestand. Sie starb einige Monate später plötzlich. Die Autopsie ergibt ein Karzinom des Pankreas, das sich im Zentrum in eine Höhle umgewandelt hat und nach dem oberen Jejunum perforiert ist. Aus dieser Höhle hat eine Blutung stattgefunden, die Magen und Darm erfüllt hat, zum Teil auf dem Wege der operativen Fistel. Ein in der nekrotischen Höhlenwand eingebettetes Stück der A. jejunalis ist arrodiert, für die Sonde durchgängig. Im Magen nur im Pylorus ein Schleimhautpolyp von Erbsengröße, ein zweiter im S Romanum. Metastasen waren in den Mesenterialdrüsen, eine Thrombose in der Vena lienalis und Mesenterica sup. entwickelt.

Mikroskopisch liegt ein skirrhöses Karzinom mit kleinen, meist soliden, selten schlauchförmigen Nestern kubischer oder polyedrischer Epithelien vor. Das Karzinom hat Lymphgefäße befallen, die zahlreichen Nerven außerhalb oder innerhalb des Perineuriums, seltener sogar das Endoneurium invadiert, dringt aber in dem Gebiet der Arterien nirgends weiter als bis an die stark entwickelte Elastica externa. Nur ein Ästchen, das fast nur noch aus elastischen Elementen mit spärlichen Muskelrudimenten besteht, zeigt Krebsinselchen bis zur Intima, ohne daß das durch eine leichte frische Endarteritis etwas eingeengte Lumen eröffnet wäre. Zwei Arterienbilder seien erwähnt. In der nekrotischen Tumorzone liegt neben abgestorbenen Nerven und thrombosierten Venen ein Arterienast, der nekrotisch und frisch thrombosiert ist. An der freien Oberfläche ist diese Arterienwand eröffnet. Elastica externa und interna sind unterbrochen und zwischen beiden ist die Media körnig zerfallen, während sie in der übrigen Peripherie zwar kernlos, aber sonst typisch strukturiert ist. Ein größerer Arterienast zeigt den Beginn der Arterien-Alteration, indem nur an der Stelle, wo die toten Krebsnester neben ihm beginnen, die ganze Arterienwand bis zu einer dünnen Bindegewebslage auf der Intima von Leukozyten durchsetzt ist, die Media sich leicht von der Elastica externa abstreift und ein Ödem ihre Muskelfasern rarefiziert. Das ist der Auftakt des Prozesses, der ohne Tumorzellen schließlich zur Einschmelzung führt.

Fall 7. Mastdarmkrebs mit Arrosion einer Hämorrhoidalarterie.

Der 50jährige Mann litt sozusagen einen Tag an Krebs und wog als Leiche noch 99 kg. Wegen einer schweren Darmblutung transportierte man ihn in die Chirurgische Klinik, wo man im Laufe des Tages Zeit hatte, einen Rectaltumor zu konstatieren, bis die zweimal wiederkehrende Blutung den sofortigen Exitus herbeiführte. Bei der Sektion (236/20) zeigte sich ein ulzeriertes, schüsselförmiges Karzinom des Rektum, das zirkulär verlief und bis 3½ cm in die Tiefe drang. Der ganze Dickdarm war mit Blut erfüllt. Der Geschwürsgrund war schwärzlich bis bräunlich grau, nekrotisch, stellenweise haftete das Blutkoagulum fester an. Außerdem fanden sich zwei kleine Karzinoïde im Ileum, allgemeine Adipositas, Aortitis fibrosa, weiche Milzschwellung.

Von den sechs mikroskopisch gemusterten Blöcken interessiert uns nur der Befund in zweien, die Veränderungen an Arterien offenbarten. Der Tumor erwies sich als ein Karzinom, das stellenweise als Adenokarzinom, häufiger aber als solider Krebs mit kleinen Nestern polymorpher Epithelien auftrat. In einem Block fiel in dem nekrotischen Krebsboden nahe der freien Oberfläche ein kleinerer Arterienast auf, dessen Wand, entsprechend der Schilderung Mayor-Quénus fast ganz aus elastischem Gewebe mit dürftigsten Resten der Media an wenigen Punkten bestand. Eine junge Endarteritis und ein frisch obturierender Thrombus erhoben sich auf der Elastica interna von der Seite aus, die der freien Oberfläche zugewandt war. Hier erkennt man außerhalb des Gefäßes noch Tumorzellen, die bis in das elastische Fasergewirr vorgedrungen sind, an einer Stelle, wo der Anteil der Elastica externa mangelt, bis in den dürftigen Mediarest. Leukozyten fehlen, das Gefäß ist nicht eröffnet. — Im zweiten Block ist eine größere Arterie hart an der dünnen sie bedeckenden Nekroseschicht zu bemerken; ihr Lumen mißt im eingebetteten Schnitt 2:3 mm. Im adventitiellen Gewebe beginnt eine starke leukozytäre Infiltration, die durch die hier ihrer Kerne beraubten und von Spalten durchquerten Media — stellenweise fehlt schon die sonst gut entwickelte Elastica externa — bis zur Intima sich erstreckt, weit hinein in eine junge Lage endarteritischer Proliferation, die aber nur einen Teil der nicht durch Sklerose veränderten Intima über der Nekrose betrifft. Weiterhin nimmt der Rarefikateruion der Media, die leukozytäre Infiltration zu und diese steigert sich auch in dem inzwischen fibrinös-nekrotisch gewordenen Gewebe auf der Intima. Da beginnt ein kleiner Thrombus sich zu entwickeln, aber das Gefäßrohr ist schließlich völlig zernagt an der Stelle, wo eine dünne nekrotische Lamelle die einzige Decke bildet. Epithelien sind in Media und Intima nirgends zu sehen.

Schlußbemerkungen.

Die Veränderungen, die wir in den sieben vorstehend geschilderten Beobachtungen von Arterien-Arrosion durch eine Krebsgeschwulst festzustellen vermochten, sind trotz der Verschiedenheit des Geschwulstsitzes, der Karzinomart und der eröffneten Schlagader einander so ähnlich, daß eine gewisse Eintönigkeit nicht vermeidbar, aber dafür auch um so charakteristischer erschien. Die Gedanken, die beim Vergleich des die Aorta annagenden Speiseröhrenkrebses aufkamen, haben sich auch im weiteren bestätigt.

Bezüglich des makroskopischen Verhaltens der krebsigen Perforation von Arterien möchten wir dem bekannten das Bild des Aneurysmas in dem perforierten Bezirk hinzufügen. Die Erweiterung kann makroskopisch (vgl. Fall 2 und Bild) anschaulich zutage treten, oder man entdeckt sie im mikroskopischen Schnitte jenseits der Wandlücke oder sie ist durch die Zerfetzung der Wandstelle schwer kenntlich geworden. Aber diese aneurysmatische Erweiterung beruht nicht auf Dehnung einer von dem aktiven Eindringen der Krebsmasse in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächten Arterienwand durch den Blutdruck, sondern auf Zerstörung der Arterienschichten durch einen sekundären Prozeß, und dieser steht dem Blutdruck viel wehrloser gegenüber.

Was das Verhalten der Krebsnester zum Arterienrohr betrifft, so bestätigte sich zunächst die Erfahrung, daß die Tumorzellen, welche in Lymphgefäße, Blutkapillaren, Venen, Nerven usw. mit Leichtigkeit einwandern oder einwachsen, in der Arterienwand selbst der sklerotischen Gefäße auf harten Widerstand stoßen. Dieses trifft weniger für die Adventitia als für Media und Intima zu. Das Eindringen von Karzinomnestern in Lymphspalten und Lymphgefäße des adventitiellen Zellgewebes ist eine relativ häufige Erscheinung, aber es läßt sich immer wieder beobachten,daß diese krebsige Infiltration die übrige Gefäßwand kaum zu schädigen braucht. Eine Erklärung dürfte darin gegeben sein, daß die Blutgefäße der Adventitia dadurch nicht nennenswert zu leiden haben, die Lymphzirkulation an Ort und Stelle noch genügen kann, wenn, wie gewöhnlich, die Nester nicht sehr dicht gesät sind und die Ernährung von der Intima aus unbehindert von statten geht. Unter unseren sieben Fällen ist es nun in vieren möglich gewesen, die Invasion der Karzinomnester bis in die Media, ja gelegentlich bis an die Intima an spärlichen Orten nachzuweisen, wobei die gutgefärbten Epithelhaufen meist locker, mäßig reichlich und von kleiner Ausdehnung waren. (Fall 2, 3, 6, 7.) Das Auffallende dieser Befunde war, daß an diesen Stellen das Gefäßrohr dem Blutdruck nicht nachgegeben hat. Entweder lagen diese krebsig durchwachsenen Gefäßhäute in Ästen, die von der Perforation nicht betroffen waren, oder in dem eröffneten Arterienzweige, aber nicht an der Arrosionsstelle selbst. Einmal (Fall 2) drängte sich die Annahme auf, daß die Invasion erst in die vorher gedehnte und ihrer Muskeln beraubte Arterienwand erfolgt war. Ein anderes Mal (Fall 7) war die Gefäßerkrankung, die dem von M e y e r und Q u é n u geschilderten Bilde mit Überproduktion elastischer Fasern entsprach, sicherlich älter, als die mäßige krebsige Infiltration des der Media fast völlig beraubten Arterienästchens. In den beiden anderen Fällen waren die Epithelnester zwischen den Muskeln der Arterien-Media eingeschachtelt. Daß diese krebsige Erkrankung von Wandteilen nicht zur Gefäßruptur geführt hat, läßt sich wohl verstehen. Einmal braucht die Infiltration mit lebenden Krebsnestern nicht zur Erweichung zu führen, da sie in der Gefäßwand von keiner „entzündlichen“, nicht einmal von der lymphozytären Resorptionsreaktion begleitet war und wir von der karzinomatösen Infiltration wissen, daß sie meist mit Verhärtung einhergeht. Ein Elastizitäts- und Dehnbarkeitsverlust wird zum Schaden der Gefäßfunktion eintreten, aber die Arteriosklerose lehrt, daß die Rigidität an sich noch kein Ruptur bedingt. Dann ist auch zu berücksichtigen, daß mit der krebsigen Gefäßalteration mehrfach eine Endarteritis sich verband, die die Wanddicke ihrerseits vermehrt. Wir glauben nach alledem, daß die Invasion der Krebszellen in die namentlich sonst unversehrte Arterienwand nicht oft zustande kommt und daß d a s E i n d r i n g e n l e b e n d e r K r e b s z e l l e n nur selten zur Arrosion einer Arterie führen dürfte. Das steht ja auch mit unseren Erfahrungen an Venen im Einklang, wo die alltägliche Invasion der Wand kaum je zu einer Veneneröffnung führt. Wenn bei den Blutadern auch der Blutdruck nicht die Bedeutung besitzt wie bei Arterien, so wäre doch zu erwarten, daß die lebenden Krebszellen häufiger eine venöse Hämorrhagie bedingten, wenn sie die Neigung besäßen, durch Wandinvasion ein Gefäßrohr zu eröffnen.

Unsere sämtlichen Beobachtungen ergeben das gleiche Resultat, nämlich, daß die Arrosion der Arterien durch N e k r o s e u n d a n-

schließende entzündliche Reaktion zustandekommt. In allen Fällen steht die Wandnekrose der Schlagadern mit der im Grunde des geschwürigen Karzinoms, des Krebskraters, vorhandenen Nekrose im räumlichen und genetischen Zusammenhang. Es kann vorkommen, daß die im nekrotischen Geschwulstboden ablaufende entzündliche Reaktion die Arterienwand schon mit Leukozyten überschwemmt, ehe die Nekrose der Arterienwand grob sinnfällig ist (Fall 6), ohne daß der Kernschwund nennenswerte Dimensionen annimmt. Meistens, ja so gut wie stets, ist die Nekrose aber bereits auf die Media und selbst Intimateile vorgedrungen, ehe die entzündliche Erweichung das Werk vollendet. Das Schicksal der Arterien in dem nekrotischen Gewebssaum am Boden des Karzinoms ist etwas wechselnd. Da liegen kleinere Arterien, die wie die Venen eine mortifizierte Wand und einen Thrombus im Lumen enthalten. Auffallend und für den Prozeß wichtig sind dann die Vorgänge der akuten Arteriitis, die sich an den kleineren Arterien abspielen, die eben von der Nekrose erreicht sind und die im kleinen die Erscheinungen der tödlichen Affektion an den größeren Arterien wiedergeben, sie noch klarer erkennen lassen. Diese Veränderungen an den kleinen Arterien, die nicht zum völligen Durchbruch des Blutstromes geführt haben, sind in den meisten Beobachtungen geschildert worden. Es hat sich infolge der Arteriitis schnell eine obturierende Thrombose vollzogen, die diesen Gefäßen das Los ersparte, dem die großen Arterien erlegen sind.

Diese anatomischen Veränderungen sind kurz zusammengefaßt in den kleinen und großen Arterien: einfache, d. h. lediglich durch Kernverlust bei mäßiger Erhaltung der Textur gekennzeichneten Nekrose oder hyalin-fibrinoide Nekrose, bei der das abgestorbene Gewebe durch Adsorption des in den Gelzustand übergehenden Fibrinoids verändert wird, sodann Erweichung des Materials unter energischer Mitwirkung der Leukozyten, die das ganze nekrotische Gebiet durchwandern und selbst in den Randpartien noch eine demarkierende Entzündung bewerkstelligen. Nekrose und Entzündung können bis tief in die Media oder bis in die selbst durch Sklerose verdickte Internia reichen. An dem Untergang der die Kontraktilität und Elastizität sicherstellenden Elemente nehmen nicht nur die Muskeln, sondern auch die elastischen Gewebe teil. Ist die Elastica externa entwickelt (s. Einzelfälle), so wird sie unterbrochen, ebenso schwinden die elastischen Fasernetze der Media — bei der Aorta die Lamellensysteme — und die elastischen Lamellen der Intima. Die Zerstörung der elastischen Gewebe erfolgt nach Verlust der spezifischen Färbung (Fall 2) oder ohne solche durch Zerreißung, wonach die nachbarlichen Enden der elastischen Elemente zurückgeschnurrt erscheinen. Eine gewisse Verzögerung erfährt die Einschmelzung der Arterienwand, wenn, wie in Fall 4, ein Granulationsgewebe das Gefäßrohr durchwächst, das dann auch der Nekrose anheimfällt. Die Anfänge der Thrombose auf dem nekrotischen Gefäßteil sind oft zu sehen, sie läuft aber in den großen Arterien nicht schnell genug ab, um den Kanal zu schließen. Es ist nicht nötig, daß die Nekrose und Entzündung die ganze Gefäßwand erweichen, ehe der Blutdruck das Gefäß sprengt, aber es ist doch bemerkenswert, wie oft der Krankheitsprozeß bis zur Intima gediehen ist, ehe die Arterie sich öffnet. Im Laufe der Darstellung ist einige Male (Fall 2, 5) erwähnt, daß die Perforation nahe einer sklerotischen Platte erfolgt ist und auf die verschmälerte Media an dieser Stelle hingewiesen. Allein die nekrotisierende Arteriitis nimmt auch ohne solche lokale Mediaverschmächtigung

ihren Fortgang und das schützende „Flick" der sklerotischen Platte kompensiert den Defekt wenigstens quantitativ. Der nekrotisierende Prozeß in der Arterienwand kann sich, wie die Intialstadien zeigen, ohne jede Invasion von Tumorzellen auf das Gefäßrohr fortpflanzen. In den stärker ergriffenen Partien ist natürlich nicht mehr auszuschließen, daß auch einmal Geschwulstelemente in der Wand gesteckt haben; wir müssen aber einerseits konstatieren, daß die Perforation nicht an Orten erfolgt ist, wo lebende Krebszellen in der Arterienwand zutage traten, und daß andererseits die Nekrose nicht an das Tumorparenchym (s. unten) gebunden ist.

Wir sehen mithin, daß die Perforation der Arterien und die tödliche Blutung im krebsigen Geschwür mindestens in der Regel nicht durch lebendes Krebsgewebe, sondern durch eine akute oder subakute Arteriitis bedingt ist. Sie ist den schweren Blutungen aus spezifischen und nichtspezifischen Geschwüren, die ja alle eine entzündliche Basis besitzen, an die Seite zu stellen. Sie kann zu kleinen Gefäßausweitungen und zu Aneurysmen führen wie bei einer banalen Infektion oder in einer tuberkulösen Kavernenwand. Ihre Ätiologie und Pathogenese liegt letzten Endes in der Nekrose und Entzündung, da die lebenden Tumorzellen, die wir selbst ein paarmal bis zur Intima vordringen sahen, eine solche Wirkung nicht zu entfalten pflegen.

Wenn der Anlaß zur fatalen Arterienarrosion in der Nekrose des zerfallenden Tumor zu suchen ist, so fragt sich, welches sind die Entstehungsbedingungen der Nekrose und Entzündung. Die Ursachen der Geschwulstnekrosen sind wichtige Faktoren, weil die nekrotischen Herde als „Spontanheilung" gedeutet werden können. Daß die abnorme Entwicklung der Gefäßbahn und der mangelhafte Bau der Gefäße nicht allein zur Erklärung genügen, wurde schon früher bemerkt, wobei übrigens daran zu erinnern ist, daß die Entwicklungsstufe der Gefäße oft die der Gewebsreihe parallel geht, wie schon Dibbelt[17]) betont hat. Dagegen kommt für die Nekrose im Tumor die Gefäßausschaltung in Betracht, wie sie auf physiologischer Grundlage nach der Gravidität in Mamma- und Uterustumoren und nach der Menopause ebenda zur Beobachtung gelangt. In gleichem Sinne kann Gefäßverschluß durch Kompression oder Thrombose wirken, wo aber auch auf Thrombosen nach Nekrose aus anderen Gründen zu achten ist. Man könnte die Nekrose des Geschwulstteils auch auf die Kurzlebigkeit der neoplastischen Elemente beziehen wollen, die so jäh vergehen, wie sie entstehen. Dagegen fällt aber oft ins Gewicht, daß die Nekrosen im Tumor meistens auch das Geschwulststroma zu betreffen pflegen. So bleibt der Gedanke verführerisch, daß es sich um eine spezifische Erscheinung handelt, die der unbekannten ätiologischen Potenz zur Last fällt, die — als entfernter Vergleich! — wie der Tuberkelbazillus wieder zerstört, was sie aufgebaut hat. Weiter kommen mechanisch-traumatische und sekundär-infektiöse Faktoren bei der Entstehung der Nekrosen in Frage, die besonders an den freien Oberflächen der Gewächse in Aktion treten. Diesen müssen wir bei der Entstehung der Arterienläsion im Boden der Krebsgeschwüre die wichtigste Rolle zuschreiben aus Gründen, die zugleich gegen die Bedeutung der krebsigen Invasion als solcher als letztes Prinzip der Arterienarrosion sprechen. Alle Fälle, über die wir berichteten, betreffen Oberflächenblutungen, schwere arterielle Blutungen in einem ge-

---

17) Tübinger Arbeiten, VIII, S. 114.

schlossenen Karzinom haben wir nicht beobachtet und dürften überhaupt, wenn sie vorkommen, äußerst selten sein. In gleichem Sinne weisen wir darauf hin, daß alle unsere Beobachtungen Karzinome betreffen, die erfahrungsgemäß schneller zur Ulzeration neigen als Sarkome, in denen doch Nekrosen auch häufige Vorkommnisse darstellen. Endlich ist der Nekrose als gewünschter therapeutischer Effekt zu gedenken, wie sie durch die Chemotherapie (Wassermanns Eosin selenium usf.) oder durch die Strahlenbehandlung erstrebt wird. Bei der Autopsie des zweiten Falles fragte die Klinik, ob die Strahlenbehandlung für die tödliche Blutung verantwortlich zu machen sei. Der darauf geschilderte Fall 3, der vorher seziert war, beweist das gleiche Ergebnis an der gleichen Stelle ohne Strahlenbehandlung. Aber es läßt sich nicht leugnen, daß das Wesen der Strahlenwirkung in einer Läsion des Zellkernes, besonders des in Mitose befindlichen Chromatins besteht, also in der Kardinalerscheinung jeder Nekrose. Es ist Aufgabe der vervollkommneten Radiotherapie, diese Nekrose vor Infektion zu schützen; denn die infizierte Nekrose kann unter den schweren Folgen auch zur Arterienarrosion führen, zumal wenn sie als Gangrän alles Organisierte, selbst elastische Substanz, auflöst.



